

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年 4月 1日

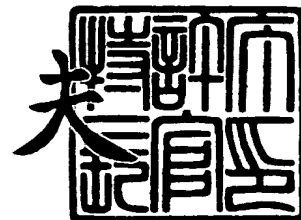
出願番号  
Application Number: 特願2003-098452  
[ST. 10/C]: [JP 2003-098452]

出願人  
Applicant(s): 鐘淵化学工業株式会社

2004年 4月15日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 TKS-5014

【提出日】 平成15年 4月 1日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C231/16

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8 鐘淵化学工業株式会  
社 高砂工業所内

【氏名】 田中 辰佳

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8 鐘淵化学工業株式会  
社 高砂工業所内

【氏名】 菅原 昌信

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8 鐘淵化学工業株式会  
社 高砂工業所内

【氏名】 前田 博文

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8 鐘淵化学工業株式会  
社 高砂工業所内

【氏名】 西山 章

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8 鐘淵化学工業株式会  
社 高砂工業所内

【氏名】 八十原 良彦

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8 鐘淵化学工業株式会  
社 高砂工業所内

【氏名】 長嶋 伸夫

## 【特許出願人】

【識別番号】 000000941  
【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社  
【代表者】 武田 正利

## 【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2003- 72358  
【出願日】 平成15年 3月17日

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005027  
【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

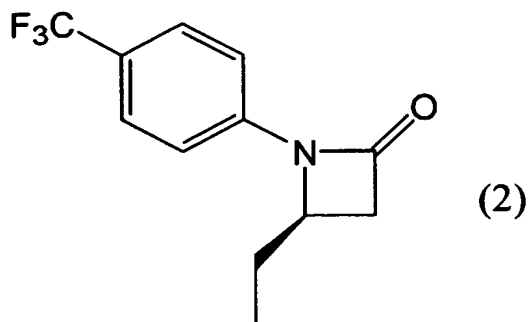
【書類名】 明細書

【発明の名称】 (R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸アミド誘導体の製造法

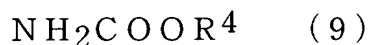
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記式 (2) ;

【化 1】

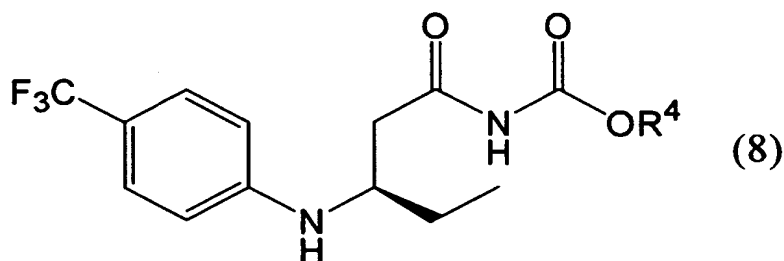


で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノンと下記式 (9) ;



(式中、 $\text{R}^4$ は炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基、又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基を表す。) で表されるカルバミン酸エステルを塩基の存在下に反応させることを特徴とする下記式 (8) ;

【化 2】



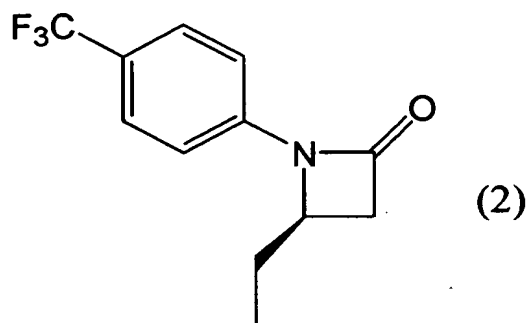
(式中、 $\text{R}^4$ は前記に同じ。) で表される (R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸アミド誘導体の製造法。

【請求項 2】  $\text{R}^4$ がメチル基、又はベンジル基である請求項 1 に記載の製造法。

【請求項 3】 前記塩基が水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、又はカリウム *tert*-ブトキシドである請求項 1、又は 2 に記載の製造法。

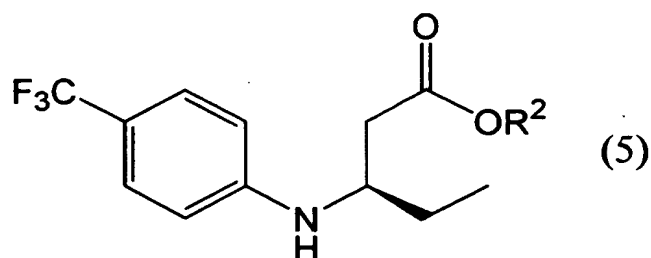
【請求項 4】 下記式 (2) ；

【化 3】



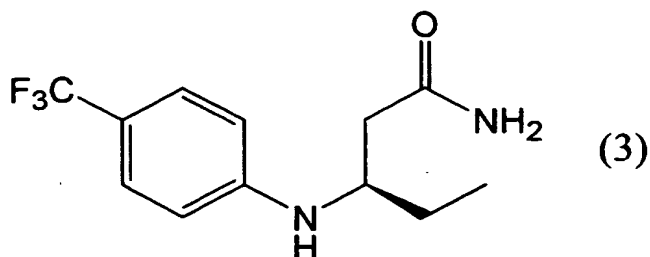
で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノン をアミド化する、又は、前記式 (2) で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノンの加水分解若しくは加アルコール分解により得られた下記式 (5) ；

【化 4】



(式中、R<sup>2</sup>は水素、又は炭素数 1 ～ 5 のアルキル基を表す。) で表される (R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸誘導体をアミド化することを特徴とする下記式 (3) ；

【化5】

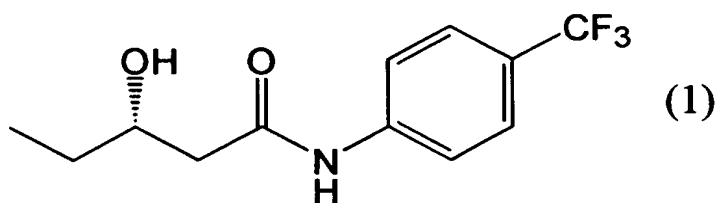


で表される (R) - 3 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ ] - ペンタン酸アミドの製造法。

【請求項5】  $R^2$ が水素、メチル基、又はエチル基である請求項4に記載の製造法。

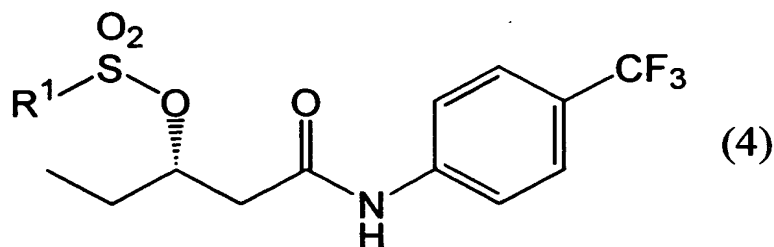
【請求項6】 前記式 (2) で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - アゼチジノンが、下記式 (1) ；

【化6】



で表される (S) - N - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 3 - ヒドロキシペンタン酸アミドを脱水縮合剤を用いて環化するか、又は、前記式 (1) で表される (S) - N - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 3 - ヒドロキシペンタン酸アミドをスルホニル化することにより製造された下記式 (4) ；

【化7】



(式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよい炭素数1～12のアルキル基、又は置

換基を有していてもよい炭素数6～12のアリール基を表す。)で表される (S) -N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-スルホニルオキシペンタン酸アミド誘導体を、続いて塩基で処理することにより製造されることを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の製造法。

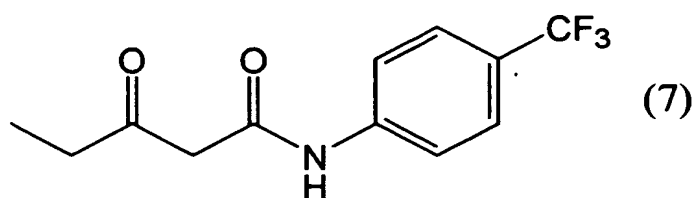
【請求項7】前記脱水縮合剤がアゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル又はアゾジカルボン酸ジイソプロピルから選択される少なくとも1つのアゾ化合物と、トリ-n-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン又はトリフェニルホスフィンから選択される少なくとも1つのホスフィンとの組み合わせであることを特徴とする、請求項6に記載の製造法。

【請求項8】 $R^1$ がメチル基、又は4-メチルフェニル基である請求項6に記載の製造法。

【請求項9】前記塩基が水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、リチウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、又はカリウムtert-ブトキシドである請求項6又は8に記載の製造法。

【請求項10】前記式(1)で表される (S) -N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミドが、下記式(7)；

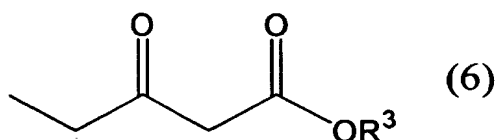
【化8】



で表されるN-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミドを、不斉還元することにより製造されることを特徴とする請求項6～9のいずれかに記載の製造法。

【請求項11】前記式(7)で表されるN-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミドが、下記式(6)；

## 【化9】



(式中、 $R^3$ は炭素数1～5のアルキル基を表す。)で表される3-オキソペンタン酸エステル誘導体と4-(トリフルオロメチル)アニリンを反応させることにより製造されることを特徴とする請求項10に記載の製造法。

【請求項12】 $R^3$ がメチル基、又はエチル基である請求項11に記載の製造法。

【請求項13】前記式(7)で表されるN-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミドの不斉還元が、不斉遷移金属触媒存在下で行われることを特徴とする、請求項10～12のいずれかに記載の製造法。

【請求項14】前記不斉遷移金属触媒が((S)-BINAP)RuBr<sub>2</sub>、((S)-BINAP)RuCl<sub>2</sub>、又は[( (S)-BINAP)RuCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>NEt<sub>3</sub>である請求項13に記載の製造法(BINAPは2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルを表す。)。

【請求項15】前記式(7)で表されるN-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミドの不斉還元を、当該化合物を立体選択的に還元する活性を有する酵素源を作用させることにより行なうことを特徴とする、請求項10～12のいずれかに記載の製造法。

【請求項16】前記酵素源が、アースロバクター属、バチルス属、ブレヴィバクテリウム属、クロストリジウム属、コリネバクテリウム属、フラボバクテリウム属、ルテオコッカス属、ミクロバクテリウム属、シュードモナス属、パエニバチルス属、セラチア属、ノカルディア属、ラサリバクター属、ロドコッカス属、キャンディダ属、およびクリプトコッカス属に属する微生物からなる群より選ばれた微生物の培養物および/またはこれらの微生物から得られる酵素である、請求項15に記載の製造法。

【請求項17】前記酵素源が、アースロバクター・パラフィネウス、バチル



ス・セレウス、バチスル・サチルス、バチルス・アミロリクエファシエンス、ブレビバクテリウム・イオジニウム、クロストリジウム・シリンドロスポラム、フラボバクテリウム・フラベッセンス、ルテオコッカス・ジャポニカス、ミクロバクテリウム・ラクチカム、シュードモナス・スツテェリ、シュードモナス・フルオレスセンス、セラチア・マルセッセンス、ノカルディア・グロベルーラ、ラサリバクター・ラサリ、コリネバクテリウム・フラベッセンス、パエニバチルス・アミロリテिकास、パエニバチルス・ポリミクサ、コリネバクテリウム・キセロシス、ロドコッカス・エリスロポリス、キャンディダ・グリエルモンディ、キャンディダ・インターメディア、キャンディダ・モリシェイアーナ、クロプトコッカス・アルビダス、バチルス・リチェンフォルミス、およびパエニバチルス・アルベイからなる群より選ばれた微生物の培養物及び／またはこれら微生物から得られる酵素である、請求項 15 に記載の製造法。

【請求項 18】 請求項 4 ～ 17 のいずれかに記載の方法で製造された前記式 (3) で表される (R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸アミドと下記式 (10) ;



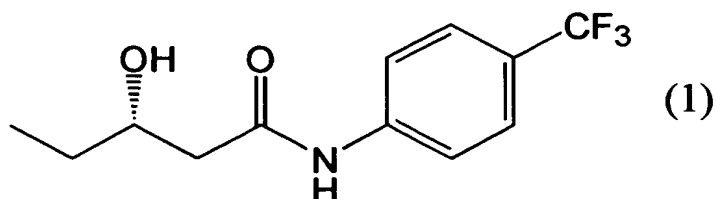
(式中、 $R^4$  は炭素数 1 ～ 12 のアルキル基、炭素数 6 ～ 12 のアリール基、又は炭素数 7 ～ 12 のアラルキル基を表す。) で表されるクロロ炭酸エステルを塩基の存在下に反応させることを特徴とする、前記式 (8) で表される (R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸アミド誘導体の製造法。

【請求項 19】  $R^4$  がメチル基、又はベンジル基である請求項 18 に記載の製造法。

【請求項 20】 前記塩基が水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、又はカリウム *tert*-ブトキシドである請求項 18、又は 19 に記載の製造法。

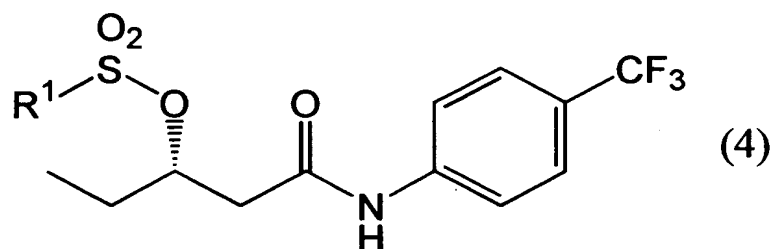
【請求項 21】 下記式 (1) ;

## 【化10】



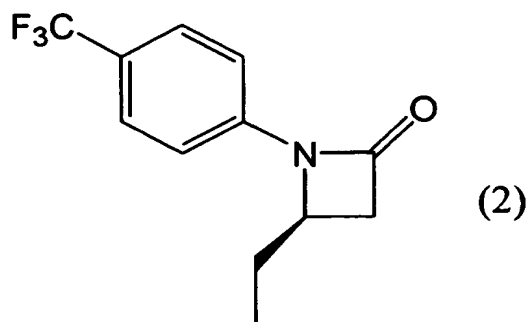
で表される (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - ヒドロキシペンタン酸アミドを脱水縮合剤を用いて環化するか、又は、前記式 (1) で表される (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - ヒドロキシペンタン酸アミドをスルホニル化することにより、下記式 (4) ;

## 【化11】



(式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい炭素数1～12のアルキル基、又は置換基を有していてもよい炭素数6～12のアリール基を表す。) で表される (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - スルホニルオキシペンタン酸アミド誘導体を製造し、続いて塩基で処理することを特徴とする、下記式 (2) ;

## 【化12】



で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル]

ー 2 - アゼチジノンの製造法。

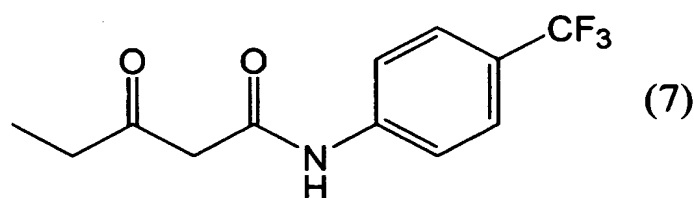
【請求項 22】前記脱水縮合剤がアゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル又はアゾジカルボン酸ジイソプロピルから選択される少なくとも 1 つのアゾ化合物と、トリ-*n*-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン又はトリフェニルホスフィンから選択される少なくとも 1 つのホスフィンとの組み合わせであることを特徴とする、請求項 21 に記載の製造法。

【請求項 23】 $R^1$ がメチル基、又は 4-メチルフェニル基である請求項 21 に記載の製造法。

【請求項 24】前記塩基が水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、又はカリウム *tert*-ブトキシドである請求項 21、又は 23 に記載の製造法。

【請求項 25】前記式 (1) で表される (S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミドが、下記式 (7)；

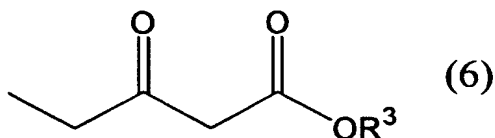
【化 13】



で表される N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミドを不斉還元することにより製造されることを特徴とする請求項 21～24 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 26】前記式 (7) で表される N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミドが、下記式 (6)；

## 【化 14】



(式中、 $R^3$ は炭素数1～5のアルキル基を表す。)で表される3-オキソペンタン酸エステル誘導体と4-(トリフルオロメチル)アニリンを反応させることにより製造されることを特徴とする請求項25に記載の製造法。

【請求項27】 $R^3$ がメチル基、又はエチル基である請求項26に記載の製造法。

【請求項28】前記式(7)で表されるN-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミドの不斉還元が、不斉遷移金属触媒存在下に行われることを特徴とする、請求項25～27のいずれかに記載の製造法。

【請求項29】前記不斉遷移金属触媒が((S)-BINAP)RuBr<sub>2</sub>、((S)-BINAP)RuCl<sub>2</sub>、又は[( (S)-BINAP)RuCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>NEt<sub>3</sub>である請求項28に記載の製造法(BINAPは2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルを表す。))。

【請求項30】前記式(7)で表されるN-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミドの不斉還元を、当該化合物を立体選択的に還元する活性を有する酵素源を作用させることにより行なうことを特徴とする、請求項25～27のいずれかに記載の製造法。

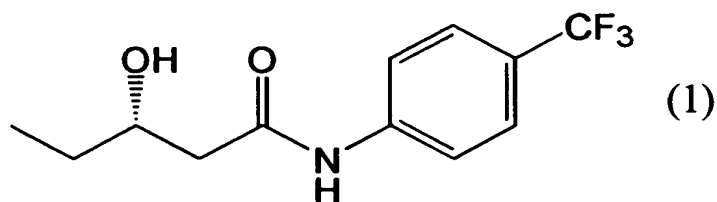
【請求項31】前記酵素源が、アースロバクター属、バチルス属、ブレヴィバクテリウム属、クロストリジウム属、コリネバクテリウム属、フラボバクテリウム属、ルテオコッカス属、ミクロバクテリウム属、シュードモナス属、パエニバチルス属、セラチア属、ノカルディア属、ラサリバクター属、ロドコッカス属、キャンディダ属、およびクリプトコッカス属に属する微生物からなる群より選ばれた微生物の培養物および/またはこれらの微生物から得られる酵素である、請求項30に記載の製造法。

【請求項32】前記酵素源が、アースロバクター・パラフィネウス、バチル

ス・セレウス、バチスル・サチルス、バチルス・アミロリクエファシエンス、ブレヴィバクテリウム・イオジニウム、クロストリジウム・シリンドロスポラム、フラボバクテリウム・フラベッセンス、ルテオコッカス・ジャポニカス、ミクロバクテリウム・ラクチカム、シュードモナス・スツテェリ、シュードモナス・フルオレスセンス、セラチア・マルセッセンス、ノカルディア・グロベルーラ、ラサリバクター・ラサリ、コリネバクテリウム・フラベッセンス、パエニバチルス・アミロリテिकास、パエニバチルス・ポリミクサ、コリネバクテリウム・キセロシス、ロドコッカス・エリスロポリス、キャンディダ・グリエルモンディ、キャンディダ・インターメディア、キャンディダ・モリシェイアーナ、クロプトコッカス・アルビダス、バチルス・リチェンフォルミス、およびパエニバチルス・アルベイからなる群より選ばれた微生物の培養物及び／またはこれら微生物から得られる酵素である、請求項 30 に記載の製造法。

【請求項 33】 下記式 (1) ；

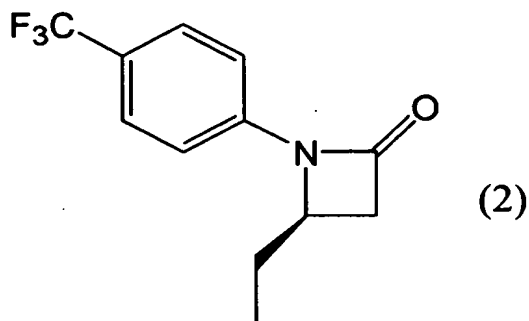
【化 15】



で表される (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - ヒドロキシペンタン酸アミド。

【請求項 34】 下記式 (2) ；

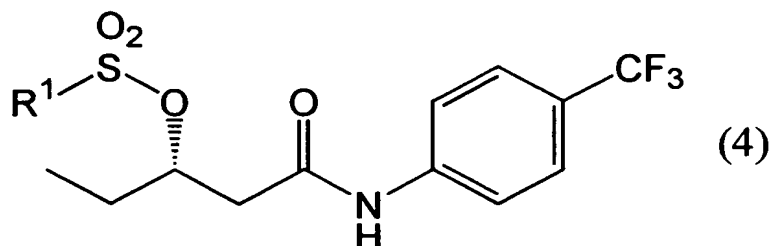
【化 16】



で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノン。

【請求項 35】 下記式 (4) ;

【化 17】

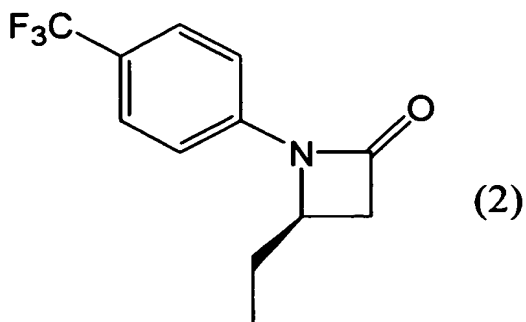


(式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、又は置換基を有していてもよい炭素数 6 ~ 12 のアリール基を表す。) で表される (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - スルホニルオキシペンタン酸アミド誘導体。

【請求項 36】  $R^1$ がメチル基、又は 4 - メチルフェニル基である請求項 35 に記載の (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - スルホニルオキシペンタン酸アミド誘導体。

【請求項 37】 混入している (S) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノンを炭化水素系溶媒からの晶析により除去し、下記式 (2) ;

【化 18】



で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノンを光学純度の向上した結晶として取得することを特徴とする、(R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - ア

ゼチジノンの単離精製法。

【請求項 38】 前記炭化水素系溶媒がヘキサン、ヘプタン、又はメチルシクロヘキサンである請求項 37 に記載の単離精製法。

【請求項 39】 請求項 21～32 のいずれかに記載の方法により製造した前記式 (2) で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノンを用いることを特徴とする請求項 37、又は 38 に記載の単離精製法。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は医薬中間体、特にコレステリルエステル運搬タンパク質 (CETP) 阻害剤として有用な (R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸アミド誘導体の製造法に関するものである。

##### 【0002】

#### 【従来の技術】

従来、(R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸アミド誘導体の製造方法として以下の方法が知られている。

##### 【0003】

即ち、(R) - 2 - アミノ - 1 - ブタノールのアミノ基を *tert*-ブトキシカルボニル基により保護した後、水酸基のメシル化、シアノ化、続いてアミノ保護基の脱保護をすることにより、(R) - 3 - アミノペンタンニトリルを製造し、次に、酢酸パラジウムと 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' - (N, N - ジメチルアミノ) - 1, 1' - ビフェニルから調製される触媒を用いて、4 - (トリフルオロメチル) クロロベンゼンとカップリングさせて、(R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタンニトリルを製造し、続いて濃硫酸を用いて水和させることにより、(R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸アミドを製造する。更に、この (R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸アミドは塩基の存在下にクロロ炭酸エステルと反応させることにより、(R) - 3 - [4 - (ト

リフルオロメチル) フェニルアミノ] -ペンタン酸アミド誘導体に変換される (特許文献1、特許文献2)。

#### 【0004】

しかしながら、この方法は工程数が多く、毒性の強い青酸ナトリウムを使用しており、更には非常に高価なパラジウム触媒とホスフィン配位子を使用しているため、工業的に有利な方法とはいえない。

#### 【0005】

【特許文献1】 WO02/088069

#### 【0006】

【特許文献2】 WO02/088085

#### 【0007】

#### 【発明が解決しようとする課題】

上記に鑑み、本発明の目的は、医薬中間体、特にコレステリルエステル運搬タンパク質 (CETP) 阻害剤として有用な (R) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] -ペンタン酸アミド誘導体を安価且つ入手容易な原料から簡便に製造できる方法を提供することにある。

#### 【0008】

#### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記に鑑み、鋭意検討を行った結果、安価且つ入手容易な原料から、(R) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] -ペンタン酸アミド誘導体を簡便に製造できる方法を開発するに至った。

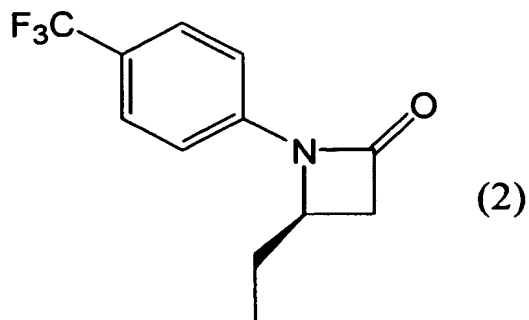
#### 【0009】

即ち、本発明は、下記式 (2) ；

#### 【0010】



【化19】



【0011】

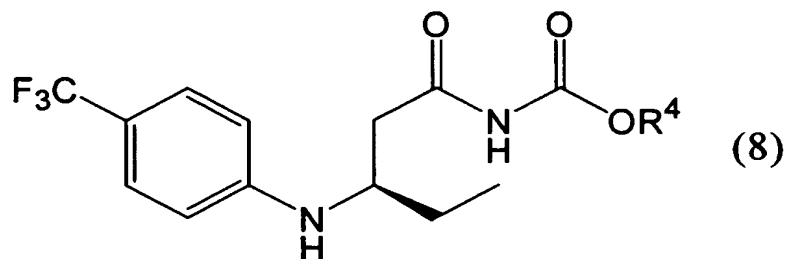
で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ]  
- 2 - アゼチジノンと下記式 (9) ;



(式中、 $\text{R}^4$ は炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、又は炭素数7～12のアラルキル基を表す。) で表されるカルバミン酸エステルを塩基の存在下に反応させることを特徴とする下記式 (8) ;

【0012】

【化20】



【0013】

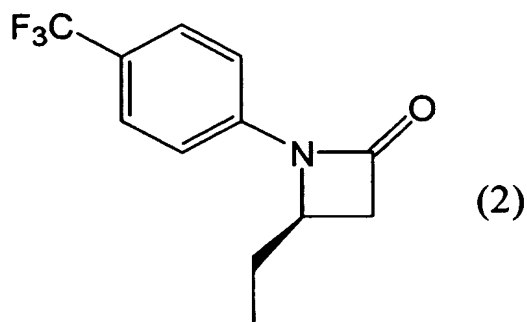
(式中、 $\text{R}^4$ は前記に同じ) で表される (R) - 3 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ ] - ペンタン酸アミド誘導体の製造法に関する。

【0014】

また、本発明は、下記式 (2) ;

【0015】

【化 2 1】

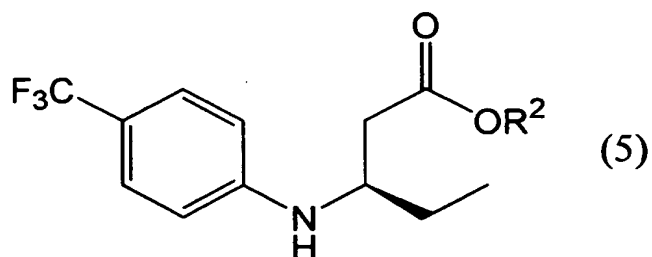


【0016】

で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - アゼチジノン をアミド化する、又は、前記式 (2) で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - アゼチジノンの加水分解若しくは加アルコール分解により得られた下記式 (5) ;

【0017】

【化 2 2】

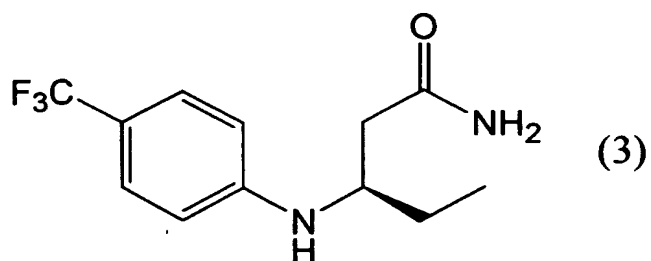


【0018】

(式中、 $R^2$  は水素、又は炭素数 1 ~ 5 のアルキル基を表す。) で表される (R) - 3 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ ] - ペンタン酸誘導体をアミド化することを特徴とする下記式 (3) ;

【0019】

【化 2 3】



【0020】

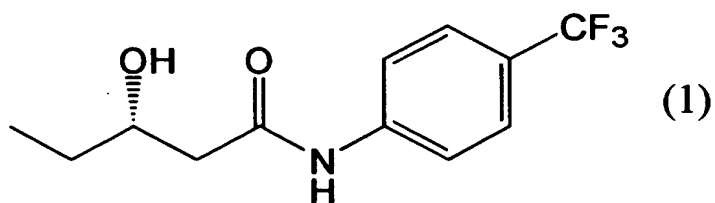
で表される (R) - 3 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ ] - ペン  
タン酸アミドの製造法に関する。

【0021】

また、本発明は、下記式 (1) ；

【0022】

【化 2 4】

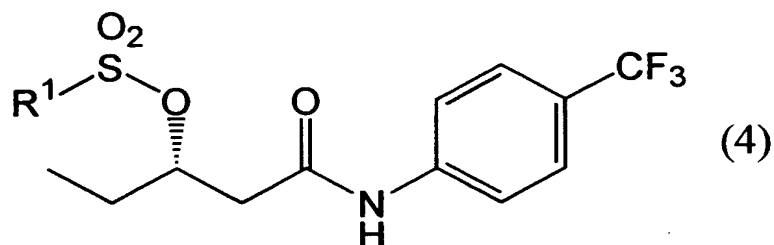


【0023】

で表される (S) - N - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 3 - ヒドロ  
キシペンタン酸アミドを脱水縮合剤を用いて環化する、又は、前記式 (1) で表  
される (S) - N - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 3 - ヒドロキシ  
ペンタン酸アミドをスルホニル化することにより、下記式 (4) ；

【0024】

【化 2 5】

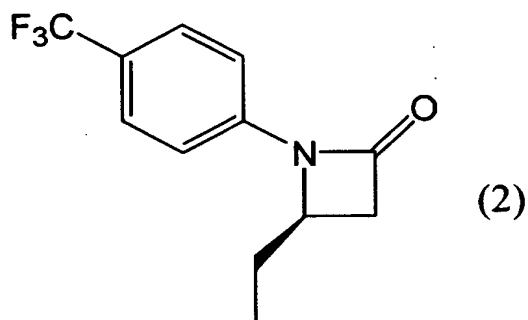


【0025】

(式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよい炭素数1～12のアルキル基、又は置換基を有していてもよい炭素数6～12のアリール基を表す。)で表される (S) -N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-スルホニルオキシペンタン酸アミド誘導体を製造し、続いて塩基で処理することを特徴とする、下記式(2)；

【0026】

【化 2 6】



【0027】

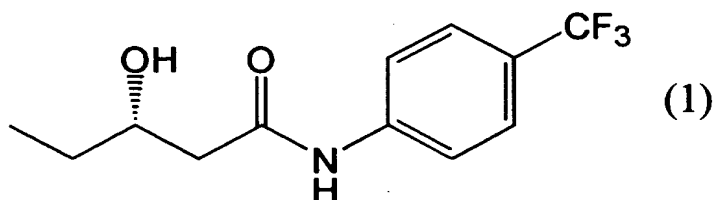
で表される (R) -4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンの製造法に関する。

【0028】

また、下記式(1)；

【0029】

【化 27】

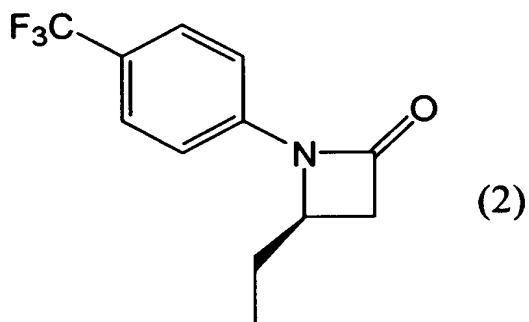


【0030】

で表される (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - ヒドロキシペンタン酸アミドであり、更に下記式 (2) ;

【0031】

【化 28】

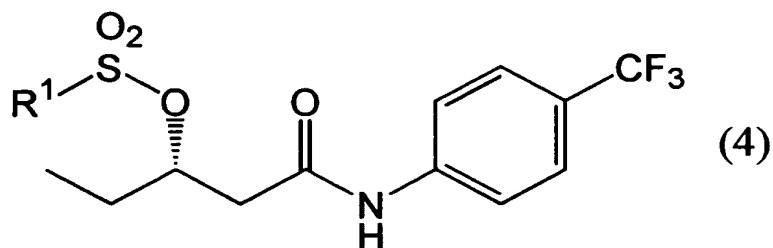


【0032】

で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノンであり、更に下記式 (4) ;

【0033】

【化 29】



【0034】

(式中、R<sup>1</sup>は置換基を有してもよい炭素数1～12のアルキル基、又は置換基

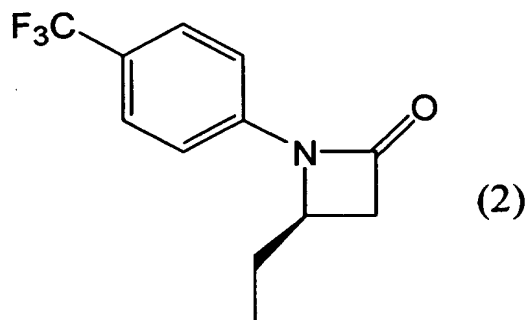
を有してもよい炭素数 6 ～ 12 のアリール基を表す。) で表される (S) -N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-スルホニルオキシペンタン酸アミド誘導体である。

【0035】

さらに本発明は、下記式 (2) ;

【0036】

【化30】



【0037】

で表される (R) -4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンの単離精製法であって、混入している (S) -4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンを炭化水素系溶媒からの晶析により除去し、前記式 (2) で表される (R) -4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンを光学純度の向上した結晶として取得することを特徴とする、単離精製法である。

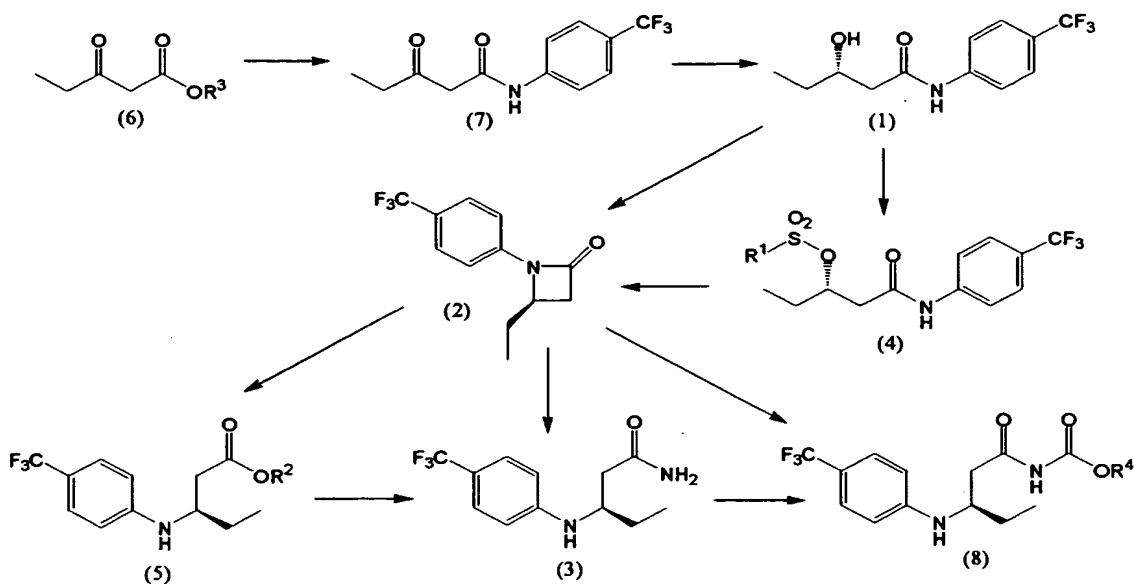
【0038】

【発明の実施の形態】

本発明の概要は下記のスキームで表される。

【0039】

## 【化 3 1】



## 【0040】

以下に、本発明を工程ごとに順を追って詳述する。

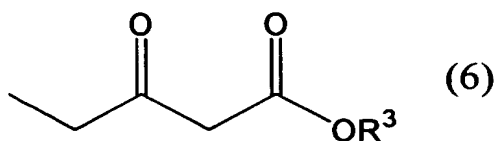
## 【0041】

化合物(6)から化合物(7)に至る工程

本工程において、下記式(6)；

## 【0042】

## 【化 3 2】

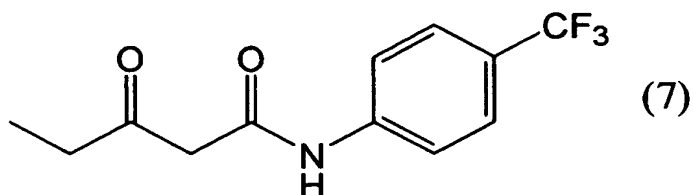


## 【0043】

で表される 3-オキソペンタン酸エステル誘導体と 4-(トリフルオロメチル)アニリンを反応させることにより、下記式(7)；

## 【0044】

## 【化 3 3】



## 【0045】

で表されるN-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミドを製造する。前記式(6)においてR<sup>3</sup>は炭素数1~5のアルキル基を表し、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、又はn-ペンチル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、又はエチル基である。

## 【0046】

4-(トリフルオロメチル)アニリンの使用量は、前記化合物(6)に対し、好ましくは0.1~10倍モル量であり、更に好ましくは0.5~2倍モル量である。

## 【0047】

反応温度として好ましくは、反応時間短縮、及び収率向上の観点から0~200℃であり、更に好ましくは50~150℃である。

## 【0048】

反応は無溶媒で行ってもよいし、反応混合物の流動性を確保する目的で溶媒を用いてもよい。溶媒を用いる場合、例えば、ベンゼン、トルエン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、クメン、1,3,5-メシチレン等の芳香族炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、アニソール等のエーテル系溶媒；クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン系溶媒等が挙げられ、好ましくは、ベンゼン、トルエン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、クメン、1,3,5-メシチレン



等の芳香族炭化水素系溶媒であり、更に好ましくはトルエン、*o*-キシレン、*m*-キシレン、又は *p*-キシレンである。これらは単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。2種以上併用する場合、混合比は制限されない。前記溶媒の使用量としては、前記化合物(6)に対し、好ましくは50倍重量以下、更に好ましくは1~10倍重量である。

#### 【0049】

反応の際の3-オキソペンタン酸エステル誘導体、4-(トリフルオロメチル)アニリンおよび反応溶媒の添加方法や、添加の順序は特に制限されない。

#### 【0050】

反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液から減圧加熱等の操作により、反応溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

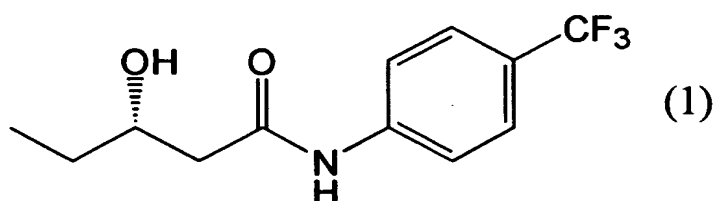
#### 【0051】

##### 化合物(7)から化合物(1)に至る工程

本工程において、前記式(7)で表されるN-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミドを不斉還元することにより、下記式(1)；

#### 【0052】

##### 【化34】



#### 【0053】

で表される(S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロ

キシペンタン酸アミドを製造する。ここで、前記式(1)で表される(S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミドは文献未知の新規化合物であり、両対掌体の内、僅かにS体が過剰なものは全て本発明に含まれる。

#### 【0054】

本工程における不斉還元方法としては、前記化合物(7)のカルボニル基をS選択的に還元できる方法であれば特に限定されず、光学活性化合物によって修飾されたヒドリド還元剤を用いて還元する方法、不斉遷移金属触媒存在下に水素化する方法、不斉遷移金属触媒存在下に水素移動型で還元する方法、若しくは微生物、或いは微生物由来の酵素を用いて還元する方法等が挙げられる。

#### 【0055】

具体的には、光学活性化合物によって修飾されたヒドリド還元剤としては、光学活性酒石酸と水素化ホウ素ナトリウムから調製される還元剤、光学活性オキサボロリジン誘導体とボランから調製される還元剤、光学活性ケトイミナト型コバルト錯体と水素化ホウ素ナトリウムとテトラヒドロフラン-2-メタノールから調製される還元剤、光学活性1, 1'-ビ-2-ナフトールと水素化アルミニウムリチウムから調製される還元剤等が挙げられる。

#### 【0056】

また、不斉遷移金属触媒存在下に水素化する場合、不斉遷移金属触媒としては、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、又は白金等の周期律表第VIII族元素の金属錯体が好ましく、錯体の安定性や入手容易さ、経済性の観点からルテニウム錯体がより好ましい。該金属錯体中の不斉配位子としてはホスフィン系配位子が好ましく、ホスフィン系配位子として好ましくは二座配位子である。二座配位子として好ましくは、BINAP(2, 2'-ビスジフェニルホスフィノ-1, 1'-ビナフチル); Tol-BINAP(2, 2'-ビス(ジーp-トリルホスフィノ-1, 1'-ビナフチル)等のBINAP誘導体; BDPP(2, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ペンタン); DIOP(4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノメチル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン; BPPFA(1-[1', 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルアミン)

; CHIRAPHOS (2, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン) ; DE  
GPHOS (1-置換-3, 4-ビス (ジフェニルホスフィノ) ピロリジン) ;  
DuPHOS (1, 2-ビス (2, 5-置換ホスホラノ) ベンゼン) ; DIP  
AMP (1, 2-ビス [(o-メトキシフェニル) フェニルホスフィノ] エタン)  
等が挙げられ、更に好ましくは BINAP (2, 2'-ビスジフェニルホスフィ  
ノー-1, 1'-ビナフチル) であり、S 選択的にカルボニル基を還元するため  
には (S)-BINAP を用いればよい。ここで、(S)-BINAP 錯体として  
好ましくは、((S)-BINAP) RuBr<sub>2</sub>、((S)-BINAP) Ru  
Cl<sub>2</sub>、又は [(S)-BINAP) RuCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>NEt<sub>3</sub> 等が挙げられる。不  
斉遷移金属触媒の使用量として好ましくは、前記化合物 (7) に対して 0.1 倍  
モル量以下であり、更に好ましくは 0.05 ~ 0.0001 倍モル量である。

#### 【0057】

本工程の水素圧として、好ましくは 1 ~ 100 kg/cm<sup>2</sup> であり、更に好ま  
しくは 1 ~ 30 kg/cm<sup>2</sup> である。

#### 【0058】

反応溶媒としては、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアル  
コール系溶媒；テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチレングリコール  
ジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエス  
テル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；アセトン、メ  
チルエチルケトン等のケトン系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニ  
トリル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；N, N-ジメ  
チルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジメチル  
スルホキシド等のスルホキシド系溶媒；ジメチルプロピレンウレア等のウレア系  
溶媒；ヘキサメチルホスホン酸トリアミド等のホスホン酸トリアミド系溶媒が挙  
げられ、これらは単独で用いてもよく、2 種以上を併用してもよい。好ましくは  
、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒であり  
、より好ましくは、これらアルコール溶媒と、水の混合溶媒である。更に好まし  
くはメタノールと水の混合溶媒である。混合溶媒を用いる場合、アルコール溶媒  
／水の混合比率は任意に選択できるが、好ましくはアルコール溶媒／水の容量比

が100/1~1/1であり、更に好ましくは20/1~4/1である。前記溶媒の使用量としては、前記化合物(7)に対し、好ましくは50倍重量以下、更に好ましくは5~20倍重量である。

#### 【0059】

反応温度として好ましくは、反応時間短縮、還元を選択性向上、及び収率向上の観点から-20~100℃であり、更に好ましくは0~60℃である。

#### 【0060】

反応の際の前記式(7)で表されるN-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミド、不斉還元剤および溶媒の添加方法や、添加順序は特に制限されない。

#### 【0061】

反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液から減圧、若しくは加圧濾過にて遷移金属触媒を除去した後、減圧加熱等の操作により、反応溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

#### 【0062】

また、本工程は、前記式(7)で表されるN-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミドを立体選択的に還元する活性を有する酵素源を用いて行うこともできる。酵素源となる微生物は、以下に説明する方法によって見いだすことができる。まず微生物の培養液5mlから遠心分離等によって菌体を集め、N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミド2.5~1.25mgおよびグルコース125mgを含んだ100mMリン酸緩衝液(pH6.5)2.5mlに懸濁し、試験管中で2~3日間30℃で振とうする。目的とする還元能力の評価は、振とう反応後の反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液中に生成したN-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミドを高速液体クロマトグラフィーによる

分析により行い得る。

### 【0063】

使用する微生物は、細菌、放線菌、かび、酵母及び不完全菌の中から上記の検定に合格するものが選ばれる。なかでもアースロバクター属、バチルス属、ブレビバクテリウム属、クロストリジウム属、コリネバクテリウム属、フラボバクテリウム属、ルテオコッカス属、ミクロバクテリウム属、シュードモナス属、パエニバチルス属、セラチア属、ノカルディア属、ラサリバクター属、ロドコッカス属、キャンディダ属、およびクリプトコッカス属に属する微生物からなる群より選ばれる属に属する微生物が好適に使用できる。

### 【0064】

具体的には、例えば、アースロバクター・パラフィネウス (*Arthrobacter paraffineus*) ATCC21218、バチルス・セレウス (*Bacillus cereus*) IFO3466、バチルス・サチルス (*Bacillus subtilis*) IAM1193、バチルス・アミロリクエファシエンス (*Bacillus amyloliquefaciens*) IFO3022、ブレビバクテリウム・イオジニウム (*Brevibacterium iodinum*) IFO3558、クロストリジウム・シリンドロスポラム (*Clostridium cylindrosporum*) IFO13695、フラボバクテリウム・フラベッセンス (*Flavobacterium flavescens*) JCM7456)、ルテオコッカス・ジャポニカス (*Luteococcus japonicus*) IFO12422、ミクロバクテリウム・ラクチカム (*Microbacterium lacticum*) JCM1397、シュードモナス・スツテェリ (*Pseudomonas stutzeri*) IFO13596、シュードモナス・フルオレスセンス (*Pseudomonas fluorescens*) IFO3081、セラチア・マルセッセンス (*Serratia marcescens*) IFO3036、ノカルディア・グロベルーラ (*Nocardia globerulea*) IFO13510、ラサリバクター・ラサリ (*Rathayibacter rathayi*) JCM9307、コリネバクテリウム・フラベッセンス (*Corynebacteri*

um flavescens) JCM1317、パエニバチルス・アミロリテिकास (Paenibacillus amylolyticus) IFO13625、パエニバチルス・ポリミクサ (Paenibacillus polymyxa) IFO3020、コリネバクテリウム・キセロシス (Corynebacterium xerosis) IFO12684、ロドコッカス・エリスロポリス (Rhodococcus erythropolis) IF12320、キャンディダ・グリエルモンディ (Candida guilliermondii) IFO454、キャンディダ・インターメディア (Candida intermedia) IFO761、キャンディダ・モリシェイアーナ (Candida molischiana) IFO10296、クロプトコッカス・アルビダス (Cryptococcus albidus) IFO378、バチルス・リチェンフォルミス (Bacillus licheniformis) IFO12195、およびパエニバチルス・アルベイ (Paenibacillus alvei) IFO3343等があげられる。

#### 【0065】

これら微生物は一般に、入手または購入が容易な保存株から得ることができる。また、自然界から分離することもできる。なお、これらの微生物に変異を生じさせてより本反応に有利な性質を有する菌株を得ることもできる。

#### 【0066】

これら微生物の培養は、下記の方法により行うことができる。培養には、通常これらの微生物が資化しうる栄養源であれば何でも使用しうる。例えば、グルコース、シュークロース、マルトース等の糖類、乳酸、酢酸、クエン酸、プロピオン酸等の有機酸類、エタノール、グリセリン等のアルコール類、パラフィン等の炭化水素類、大豆油、菜種油等の油脂類、またはこれらの混合物等の炭素源や、硫酸アンモニウム、リン酸アンモニウム、尿素、酵母エキス、肉エキス、ペプトン、コーンステープリカー等の窒素源を混合することもできる。更に、その他の無機塩、ビタミン類等の栄養源を適宜混合することもできる。

#### 【0067】

微生物の培養は通常一般の条件により行うことができ、例えば、pH4.0～

9. 5、温度範囲 20℃～45℃の範囲で、好氣的に 10～96 時間培養する。

【0068】

本発明において、酵素源としては、上記微生物の培養物および／または上記微生物から得られる酵素を使用することができる。ここで、「培養物」とは上記微生物の培養液、培養液の濃縮物、微生物菌体又は菌体処理物を表す。

【0069】

上記微生物の菌体処理物としては特に限定されず、例えば、アセトンや五酸化二リンによる脱水処理またはデシケーターや扇風機を利用した乾燥によって得られる乾燥菌体、界面活性剤処理物、溶菌酵素処理物、固定化菌体または菌体を破碎した無細胞抽出標品などをあげることができる。更に、培養物よりエナンチオ選択的還元反応を触媒する酵素を精製し、これを使用してもよい。

【0070】

還元反応の際には、基質である N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミドを反応の初期に一括して添加してもよく、反応の進行にあわせて分割して添加してもよい。

【0071】

また、反応時の温度は通常 10～60℃、好ましくは、20～40℃であり、反応時の pH は 2.5～9、好ましくは、5～9 である。

【0072】

反応液中の微生物の濃度はこれらの基質を還元する能力に応じ適宜決定すればよい。また、反応液中の基質濃度は 0.01～50% (W/V) が好ましく、より好ましくは、0.1～30% である。

【0073】

反応は通常、振とうまたは通気攪拌しながら行う。反応時間は基質濃度、微生物の濃度およびその他の反応条件により適宜決定される。通常、2～168 時間で反応が終了するように各条件を設定することが好ましい。

【0074】

還元反応を促進させるために、反応液にグルコース、エタノールなどのエネルギー源を 1～30% の割合で加えると優れた結果が得られるので好ましい。また

、一般に生物学的方法による還元反応に必要とされている還元型ニコチンアミド・アデニンジヌクレオチド (NADH)、還元型ニコチンアミド・アデニンジヌクレオチドリッ酸 (NADPH) 等の補酵素を添加することにより、反応を促進させることもできる。具体的には、反応液に直接これらを添加してもよく、NADH、NADPHを生成する反応系を酸化型の補酵素とともに反応液に添加してもよい。例えば、ギ酸脱水素酵素がギ酸から二酸化炭素と水とを生成する際にNADをNADHに還元する反応系や、グルコース脱水素酵素がグルコースからグルコノラクトンを生成する際にNADまたはNADPをNADHまたはNADPHにそれぞれ還元する反応系を利用することができる。

#### 【0075】

また、トリトン (ナカライテスク社製)、スパン (関東化学社製)、ツイーン (ナカライテスク社製) などの界面活性剤を反応液に添加することも効果的である。さらに、基質および／または還元反応の生成物であるアルコール体による反応の阻害を回避する目的で、酢酸エチル、酢酸ブチル、イソプロピルエーテル、トルエンなどの水に不溶な有機溶媒を反応液に添加してもよい。さらに、基質の溶解度を高める目的で、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドなどの水に可溶な有機溶媒を添加することもできる。

#### 【0076】

還元反応により生成した光学活性なN-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミドの採取は、反応液から直接、あるいは菌体等を分離後、酢酸エチル、トルエン等の溶剤で抽出し、脱溶剤することにより行う。さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィーや再結晶等により精製すれば高純度の当該化合物を得ることができる。

#### 【0077】

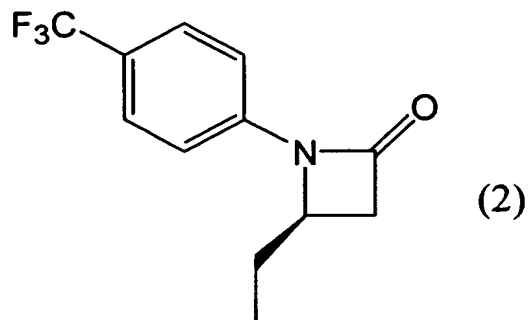
##### 化合物(1)から化合物(2)に至る工程

本工程において、前記式(1)で表される(S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミドを脱水縮合剤を用いて環化することにより、下記式(2)；

#### 【0078】



## 【化 35】



## 【0079】

で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - アゼチジノン を製造する。ここで、前記式 (2) で表される (R) - 4 - エチル - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - アゼチジノンは文献未知の新規化合物であり、両対掌体の内、僅かに R 体が過剰なものは全て本発明に含まれる。

## 【0080】

該環化反応は脱水縮合剤を用いることにより行うことができる。脱水縮合剤としてはシアノメチレンートリブチルホスホラン、シアノメチレンートリメチルホスホラン等のホスホラン化合物、若しくはアゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン等のアゾ化合物とトリメチルホスフィン、トリ - n - ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリフェニルホスフィン等のホスフィン化合物とを組み合わせた試剤が挙げられる。好ましくは、アゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等から選択される 1 つのアゾ化合物とトリ - n - ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリフェニルホスフィン等から選択される 1 つのホスフィン化合物との組み合わせである。前記アゾ化合物の使用量としては、好ましくは前記化合物 (1) に対して 1 ~ 5 倍モル量であり、更に好ましくは 1 ~ 2 倍モル量である。また、前記ホスフィン化合物の使用量としては、好ましくは前記化合物 (1) に対して 1 ~ 5 倍モル量であり、更に好ましくは 1 ~ 2 倍モル量である。

## 【0081】

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；ジメチルプロピレンウレア等のウレア系溶媒；ヘキサメチルホスホン酸トリアミド等のホスホン酸トリアミド系溶媒が挙げられ、好ましくは、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン等が挙げられる。これらは単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。2種以上併用する場合、混合比は制限されない。前記反応溶媒の使用量としては、前記化合物(1)に対し、好ましくは50倍重量以下、更に好ましくは5～20倍重量である。

#### 【0082】

反応温度として好ましくは、-20～150℃であり、更に好ましくは0～100℃である。

#### 【0083】

反応の際の前記式(1)で表される(S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミド、脱水縮合剤および溶媒の添加方法や、添加の順番は特に制限されない。

#### 【0084】

反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液から減圧加熱等の操作により、反応溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

#### 【0085】

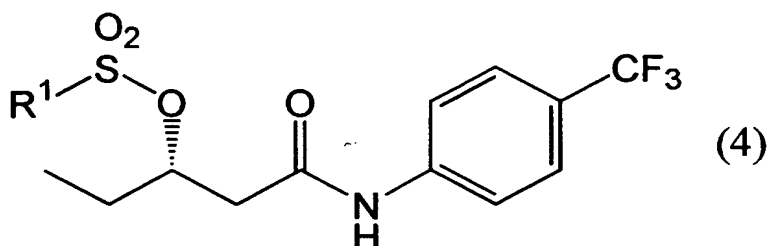
##### 化合物(1)から化合物(4)に至る工程

本工程において、前記式(1)で表される(S)-N-[4-(トリフルオロ

メチル) フェニル] - 3 - ヒドロキシペンタン酸アミドをスルホニル化することにより、下記式 (4) ;

【0086】

【化36】



【0087】

で表される (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - スルホニルオキシペンタン酸アミド誘導体を製造する。ここで、R<sup>1</sup>は置換基を有してもよい炭素数1~12のアルキル基、又は置換基を有してもよい炭素数6~12のアリール基を表し、具体的には例えばメチル基、エチル基、クロロメチル基、トリフルオロメチル基、フェニル基、4 - メチルフェニル基、4 - クロロフェニル基、2 - ニトロフェニル基、3 - ニトロフェニル基、4 - ニトロフェニル基等が挙げられる。好ましくは、メチル基、又は4 - メチルフェニル基である。また、前記式 (4) で表される (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - スルホニルオキシペンタン酸アミド誘導体は文献未知の新規化合物であり、両対掌体の内、僅かにS体が過剰なものは全て本発明に含まれる。

【0088】

本工程は、塩基存在下にスルホニル化剤を用いることにより行うことができる。ここで、前記スルホニル化剤としては、ハロゲン化スルホニル、スルホン酸無水物等があげられる。ハロゲン化スルホニルとしては、塩化メタンスルホニル、塩化エタンスルホニル、塩化クロロメタンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化4 - メチルベンゼンスルホニル、塩化4 - クロロベンゼンスルホニル、塩化2 - ニトロベンゼンスルホニル、塩化3 - ニトロベンゼンスルホニル、塩化4 - ニトロベンゼンスルホニル等があげられ、スルホン酸無水物としては、無水トリフルオロメタンスルホン酸等が挙げられる。好ましくは塩化メタンスルホニル

、又は塩化 4-メチルベンゼンスルホンである。前記スルホン化剤の使用量としては、好ましくは前記化合物 (1) に対して 1~10 倍モル量であり、更に好ましくは 1~3 倍モル量である。また、前記塩基としては、特に制限されないが、第 3 級アミン類が好ましく、例えばトリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。更に好ましくはトリエチルアミン、又はピリジンである。前記塩基の使用量としては、好ましくは前記化合物 (1) に対して 1~100 倍モル量であり、更に好ましくは 1~3 倍モル量である。

#### 【0089】

反応溶媒としては、塩基をそのまま反応溶媒として使用してもよいし、又はテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；ジメチルプロピレンウレア等のウレア系溶媒；ヘキサメチルホスホン酸トリアミド等のホスホン酸トリアミド系溶媒を用いてもよい。好ましくは、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエンが挙げられる。これらは単独で用いてもよく、2 種以上を併用してもよい。2 種以上併用する場合、混合比は特に制限されない。前記反応溶媒の使用量としては、前記化合物 (1) に対し、好ましくは 50 倍重量以下、更に好ましくは 5~20 倍重量である。

#### 【0090】

反応温度として好ましくは、反応時間短縮、及び収率向上の観点から -20~150℃であり、更に好ましくは 0~100℃である。

#### 【0091】

前記式 (1) で表される (S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミド、スルホン化剤、塩基および溶媒の添加

方法や、添加順序に特に制限はない。

### 【0092】

反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水、また必要に応じて水酸化ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液等のアルカリ水溶液、或いは塩酸水溶液、硫酸水溶液等の酸水溶液を加えて中和し、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から減圧加熱等の操作により、反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

### 【0093】

#### 化合物(4)から化合物(2)に至る工程

本工程において、前記式(4)で表される(S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-スルホニルオキシペンタン酸アミド誘導体を環化することにより、前記式(2)で表される(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンを製造する。R<sup>1</sup>は前記と同じである。該環化反応は前記化合物(4)に塩基を作用させることにより行うことができる。前記塩基としては例えば、n-ブチルリチウム等の有機リチウム試薬；塩化n-ブチルマグネシウム、塩化tert-ブチルマグネシウム等のグリニャール試薬；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、リチウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムイソプロポキシド、カリウムtert-ブトキシド、リチウムメトキシド、リチウムエトキシド、リチウムイソプロポキシド等のアルカリ金属アルコキシド；塩化マグネシウムメトキシド、塩化マグネシウムtert-ブトキシド、臭化マグネシウムtert-ブトキシド等のハロマグネシウムアルコキシド；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム

等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩；トリエチルアミン、1, 7-ジアザビシクロ-[5, 4, 0]-ウンデカ-7-エン (DBU) 等の第3級アミン類等が挙げられる。好ましくは、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムイソプロポキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、リチウムメトキシド、リチウムエトキシド、リチウムイソプロポキシド等のアルカリ金属アルコキシド；塩化マグネシウムメトキシド、塩化マグネシウム *tert*-ブトキシド、臭化マグネシウム *tert*-ブトキシド等のハロマグネシウムアルコキシドであり、更に好ましくは、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、又はカリウム *tert*-ブトキシドである。前記塩基の使用量としては、好ましくは前記化合物 (4) に対し、1~10倍モル量であり、更に好ましくは1~3倍モル量である。

#### 【0094】

反応溶媒としては、例えば水；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；ジメチルプロピレンウレア等のウレア系溶媒；ヘキサメチルホスホン酸トリアミド等のホスホン酸トリアミド系溶媒が挙げられる。好ましくは、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。これらは単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。2種以上を併用する場合、混合比は特に制限されない。前記反応溶媒の使用量としては、前記化合物 (1) に対し、好ましくは

50倍重量以下、更に好ましくは5～20倍重量である。

#### 【0095】

反応温度として好ましくは、反応時間短縮、及び収率向上の観点から-50～100℃であり、更に好ましくは0～50℃である。

#### 【0096】

前記式(4)で表される(S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-スルホニルオキシペンタン酸アミド誘導体、塩基および溶媒の添加方法や添加順序に特に制限はない。

#### 【0097】

反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に塩酸、硫酸等の酸水溶液を加えて中和し、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から減圧加熱等の操作により、反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

#### 【0098】

##### 化合物(2)の単離精製工程

本工程では、前記式(2)で表される(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノン炭化水素系溶媒から晶析することにより、混入している(S)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンを除去し、前記化合物(2)を光学純度の向上した結晶として取得する。

#### 【0099】

前記炭化水素系溶媒として例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、オクタン、イソオクタン等の脂肪族炭化水素系溶媒；ベンゼン、トルエン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、1,

3, 5-メシチレン、クメン等の芳香族炭化水素系溶媒が挙げられる。好ましくは、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、オクタン、イソオクタン等の脂肪族炭化水素系溶媒であり、更に好ましくは、ヘキサン、ヘプタン、又はメチルシクロヘキサンである。これらは単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。2種以上を併用する場合、混合比は特に制限されない。

#### 【0100】

前記溶媒の使用量は、前記化合物(2)の結晶化のための操作終了時において、取得物の流動性が維持できる量であるのが好ましく、例えば前記化合物(2)に対し、好ましくは約50倍重量以下であり、更に好ましくは約1~30倍重量である。

#### 【0101】

本工程において、前記化合物(2)の結晶化の際には、冷却晶析、濃縮晶析等の晶析方法を用いることが出来る。これらの晶析方法は組み合わせて用いてもよい。なお、前記濃縮晶析は、前記溶媒以外の他の溶媒からなる溶液を前記溶媒からなる溶液に置換していく晶析法であってもよい。また、結晶化に際しては、種晶を添加してもよい。

#### 【0102】

本単離精製法は、室温付近で実施することができるが、必要に応じて、加温又は冷却を行うことができ、例えば、約60℃以下、好ましくは-40℃~50℃で行う。

このようにして得られた前記化合物(2)は固液分離を行い、取得結晶中に母液が残存して品質を低下させる場合には必要に応じて、更に取得結晶を洗浄し、乾燥することができる。前記固液分離の方法としては特に限定されず、例えば、加圧濾過、減圧濾過、遠心分離等の方法が挙げられる。前記乾燥の方法としては、例えば、熱分解や溶融を避けて約60℃以下で、減圧乾燥(真空乾燥)するのが好ましい。

#### 【0103】

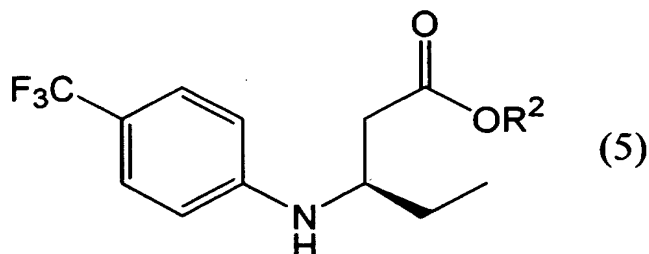
化合物(2)から化合物(5)に至る工程



本工程において、前記式(2)で表される(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンを加水分解、又は加アルコール分解することにより、下記式(5)；

【0104】

【化37】



【0105】

で表される(R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸誘導体を製造する。ここで、R²は水素、又は炭素数1～5のアルキル基を表す。具体的には例えば、水素、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、又はn-ブチル基等であり、好ましくは水素、メチル基、又はエチル基である。

【0106】

本工程で加水分解を行う場合、前記化合物(2)を酸、又はアルカリ水溶液で処理することによって行うことができる。前記酸としては塩酸、硫酸、臭化水素酸、硝酸、メタンスルホン酸、又はp-トルエンスルホン酸等が挙げられ、好ましくは塩酸、又は硫酸である。前記酸の使用量としては、好ましくは前記化合物(2)に対し、0.1～50倍モル量であり、更に好ましくは1～10倍モル量である。また、前記アルカリとしては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、又は水酸化バリウム等が挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウム、又は水酸化カリウムである。前記アルカリの使用量としては、前記化合物(2)に対し、好ましくは1～50倍モル量であり、更に好ましくは1～10倍モル量である。水の使用量としては、前記化合物(2)に対し、好ましくは1～100倍重量であり、更に好ましくは5～20倍重量である。

## 【0107】

また、本工程で加アルコール分解を行う場合、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、又は*n*-ブタノール等のアルコール溶媒中、好ましくはメタノール、又はエタノール溶媒中で酸、又は塩基で処理することによって行うことができる。アルコール溶媒は、単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。2種以上を併用する場合、混合割合に特に制限はない。前記酸としては塩化水素、硫酸、臭化水素、メタンスルホン酸、又は

ートルエンスルホン酸等が挙げられ、好ましくは塩化水素、硫酸、又はメタンスルホン酸である。前記酸の使用量としては、好ましくは前記化合物(2)に対し、0.1~50倍モル量であり、更に好ましくは1~10倍モル量である。また、前記塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等のアルカリ、又はアルカリ土類金属水酸化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、ナトリウム*tert*-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムイソプロポキシド、カリウム*tert*-ブトキシド、リチウムメトキシド、リチウムエトキシド、リチウムイソプロポキシド、リチウム*tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド等が挙げられ、好ましくはナトリウムメトキシド、又はナトリウムエトキシドである。前記塩基の使用量としては、前記化合物(2)に対し、好ましくは1~50倍モル量であり、更に好ましくは1~10倍モル量である。前記アルコール溶媒の使用量は、前記化合物(2)に対し、好ましくは1~100倍重量であり、更に好ましくは5~20倍重量である。

## 【0108】

反応温度として好ましくは、反応時間短縮、及び収率向上の観点から-20~100℃であり、更に好ましくは0~50℃である。

## 【0109】

前記式(2)で表される(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノン、水またはアルコール、および、酸または塩基の、添加方法および添加順序に特に制限はない。

## 【0110】

反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水、また必要に応じて水酸化ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液等のアルカリ水溶液や塩酸、硫酸等の酸水溶液を加えて中和し、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から減圧加熱等の操作により、反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

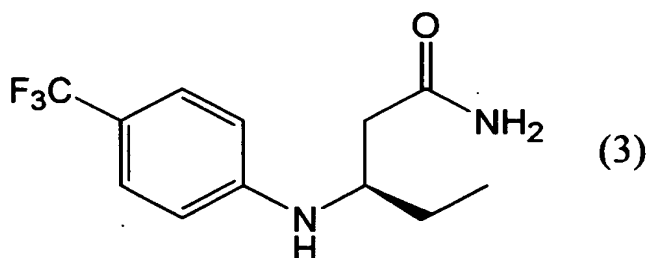
#### 【0111】

##### 化合物（５）から化合物（３）に至る工程

本工程において、前記式（５）で表される（Ｒ）－３－〔４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ〕－ペンタン酸誘導体をアミド化することにより、下記式（３）；

#### 【0112】

##### 【化３８】



#### 【0113】

で表される（Ｒ）－３－〔４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ〕－ペンタン酸アミドを製造する。前記化合物（５）において、 $\text{R}^2$ は前記と同じである。

#### 【0114】

本工程は、無溶媒で行ってもよいし、溶媒を用いてもよい。溶媒を用いる場合

、例えば、水、又は、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール等のアルコールがあげられる。これらの溶媒は単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。2種以上を併用する場合、混合比は特に制限されない。前記水、アルコール、又は水とアルコールの混合溶媒の使用量としては、前記化合物(5)に対し、好ましくは100倍重量以下であり、更に好ましくは50倍重量以下である。

#### 【0115】

本工程のアミド化は、アンモニアで処理するか、又はナトリウムアミド、カリウムアミド等のアルカリ金属アミドで処理することによって行うことができる。ここで、アンモニアを用いて行う場合、アンモニアは液化させたものを用いてもよく、水、又はメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール等のアルコールに溶解させたものを用いてもよく、これらの混合溶媒に溶解させたものを用いてもよい。混合溶媒を用いる場合、混合比は特に制限されない。好ましくは水、メタノール、又はエタノールに溶解させたアンモニア、若しくは水とメタノール、又は水とエタノールの混合溶媒に溶解させたアンモニアである。

#### 【0116】

前記アンモニアの使用量としては、前記化合物(5)に対し、好ましくは1～100倍モル量であり、更に好ましくは10～50倍モル量である。

#### 【0117】

反応温度として好ましくは、反応時間短縮、及び収率向上の観点から-20～100℃であり、更に好ましくは0～50℃である。

#### 【0118】

本反応において、水、又は水とアルコールの混合溶媒にアンモニアを溶解させて用いる場合、競争する加水分解反応を最小限に抑制するために、更にアンモニウム塩を添加すると効果的である。前記アンモニウム塩としては例えば、塩化アンモニウム、臭化アンモニウム、硫酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、リン酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、蟻酸アンモニウム、メタンスルホン酸アンモニウム、*p*-トルエンスルホン酸アンモニウム等が挙げられる。好ましくは、塩

化アンモニウム、臭化アンモニウム、硫酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、メタンスルホン酸アンモニウムであり、更に好ましくは塩化アンモニウムである。これらアンモニウム塩はアンモニアを溶解させた溶媒に、酸を添加して反応系中で調製してもよい。前記酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、蟻酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。好ましくは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、メタンスルホン酸であり、更に好ましくは塩酸である。前記アンモニウム塩の使用量として好ましくは、前記化合物(5)に対して0.1~50倍モル量であり、更に好ましくは1~20倍モル量である。

#### 【0119】

また、本工程で前記化合物(5)の $R^2$ が水素である場合は、カルボン酸を活性カルボニル化合物に誘導化した後に、アンモニアで処理することによって、アミド化を行うことができる。ここで、前記活性カルボニル化合物としては例えば、塩化チオニル、三塩化リン、塩化オキサリル等のハロゲン化剤と反応させることにより生成する酸塩化物；クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソプロピル等のクロロ炭酸エステルと反応させることにより生成する混合酸無水物；塩化メタンスルホニル、塩化4-メチルベンゼンスルホニル等のスルホニル化剤と反応させることにより生成する混合酸無水物；カルボニルジイミダゾール等と反応させることにより生成するアシルイミダゾール等が挙げられる。好ましくは、塩化チオニル、三塩化リン、塩化オキサリル等のハロゲン化剤と反応させることにより生成する酸塩化物である。

#### 【0120】

ここで、前記化合物(5)の $R^2$ が水素であるカルボン酸と塩化チオニル、三塩化リン、塩化オキサリル等のハロゲン化剤と反応させることにより酸塩化物を製造する方法について説明する。前記ハロゲン化剤の使用量としては、前記カルボン酸に対し、好ましくは1~10倍モル量であり、更に好ましくは1~3倍モル量である。

#### 【0121】

本工程は、無溶媒で行ってもよいし、溶媒を用いてもよい。溶媒を用いる場合

、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；ジメチルプロピレンウレア等のウレア系溶媒；ヘキサメチルホスホン酸トリアミド等のホスホン酸トリアミド系溶媒が挙げられる。好ましくは、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。これらは単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。2種以上を併用する場合、混合比は特に制限されない。前記反応溶媒の使用量としては、前記化合物（5）に対し、好ましくは50倍重量以下、更に好ましくは5～20倍重量である。

#### 【0122】

反応温度として好ましくは、反応時間短縮、及び収率向上の観点から-50～100℃であり、更に好ましくは0～50℃である。

#### 【0123】

反応後の処理としては、例えば反応終了後の反応液を減圧加熱等の操作により、反応溶媒を留去すると目的物が得られる。

#### 【0124】

次に、前記酸塩化物をアンモニアで処理することによりアミド化する方法について説明する。

#### 【0125】

本工程は、無溶媒で行ってもよいし、溶媒を用いてもよい。溶媒を用いる場合、例えば、水、又は、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒等があげられる。好ましくは、水、テトラヒドロフランである。これらの溶媒は単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。2種以上を併用する場合、混合比は

特に制限されない。溶媒の使用量としては、前記酸塩化物に対し、好ましくは 1 0 0 倍重量以下であり、更に好ましくは 5 0 倍重量以下である。

#### 【0 1 2 6】

前記アンモニアは液化させたものを用いてもよく、水、又はメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール等のアルコールに溶解させたものを用いてもよく、これらの混合溶媒に溶解させたものを用いてもよい。混合溶媒を用いる場合、混合比は特に制限されない。好ましくは水、メタノール、又はエタノールに溶解させたアンモニア、若しくは水とメタノール、又は水とエタノールの混合溶媒に溶解させたアンモニアであり、更に好ましくは水に溶解させたアンモニアである。

#### 【0 1 2 7】

前記アンモニアの使用量としては、前記化合物 (5) に対し、好ましくは 1 ~ 1 0 0 倍モル量であり、更に好ましくは 1 0 ~ 5 0 倍モル量である。前記溶媒の使用量としては、前記化合物 (5) に対し、好ましくは 1 ~ 1 0 0 倍重量であり、更に好ましくは 5 ~ 2 0 倍重量である。

#### 【0 1 2 8】

反応温度として好ましくは、反応時間短縮、及び収率向上の観点から - 2 0 ~ 1 0 0 ℃ であり、更に好ましくは 0 ~ 5 0 ℃ である。

#### 【0 1 2 9】

本反応で使用される、前記式 (5) で表される (R) - 3 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ ] - ペンタン酸誘導体、アミド化に用いる試薬および溶媒の、添加方法および添加順序に特に制限はない。

#### 【0 1 3 0】

反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液を減圧加熱等の操作により、反応溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

## 【0131】

化合物(2)から化合物(3)に至る工程

本工程において、前記式(2)で表される(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンをアミド化することにより、前記式(3)で表される(R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸アミドを製造する。

## 【0132】

本工程は、無溶媒で行ってもよいし、溶媒を用いてもよい。溶媒を用いる場合、例えば、水、又は、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコールがあげられる。これらの溶媒は単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。2種以上を併用する場合、混合比は特に制限されない。前記水、アルコール、又は水とアルコールの混合溶媒の使用量としては、前記化合物(2)に対し、好ましくは100倍重量以下であり、更に好ましくは50倍重量以下である。

## 【0133】

本工程はアンモニアを用いることによって行うか、又はナトリウムアミド、カリウムアミド等のアルカリ金属アミドを用いて行ってもよい。ここで、アンモニアを用いて行う場合、アンモニアは液化させたものを用いてもよく、水、又はメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコールに溶解させたものを用いてもよく、これらの混合溶媒に溶解させたものを用いてもよい。混合溶媒を用いる場合、混合比は特に制限されない。好ましくは水、メタノール、又はエタノールに溶解させたアンモニア、若しくは水とメタノール、又は水とエタノールの混合溶媒に溶解させたアンモニアを用いるとよい。尚、本反応は前記式(5)で表される(R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸誘導体が一旦生成し、単離されずに、更にアミド化される場合も含まれる。

## 【0134】

前記アンモニアの使用量としては、前記化合物(2)に対し、好ましくは1~100倍モル量であり、更に好ましくは10~50倍モル量である。



## 【0135】

反応温度として好ましくは、反応時間短縮、及び収率向上の観点から $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、更に好ましくは $0 \sim 70^{\circ}\text{C}$ である。

## 【0136】

本反応において、水、又は水とアルコールの混合溶媒にアンモニアを溶解させて用いる場合、競争する加水分解反応を最小限に抑制するために、更にアンモニウム塩を添加すると効果的である。前記アンモニウム塩としては例えば、塩化アンモニウム、臭化アンモニウム、硫酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、リン酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、蟻酸アンモニウム、メタンスルホン酸アンモニウム、p-トルエンスルホン酸アンモニウム等が挙げられる。好ましくは、塩化アンモニウム、臭化アンモニウム、硫酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、メタンスルホン酸アンモニウムであり、更に好ましくは塩化アンモニウムである。これらアンモニウム塩はアンモニア水溶液に、酸を添加して反応系中で調製してもよく、前記酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、蟻酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。好ましくは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、メタンスルホン酸であり、更に好ましくは塩酸である。前記アンモニウム塩の使用量として好ましくは、前記化合物(2)に対して0.1～50倍モル量であり、更に好ましくは1～20倍モル量である。

## 【0137】

前記式(2)で表される(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノン、アミド化に用いる試薬及び溶媒の、添加方法及び添加順序に特に制限はない。

## 【0138】

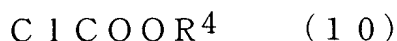
反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液を減圧加熱等の操作により、反応溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラ

フィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

【0139】

化合物(3)から化合物(8)に至る工程

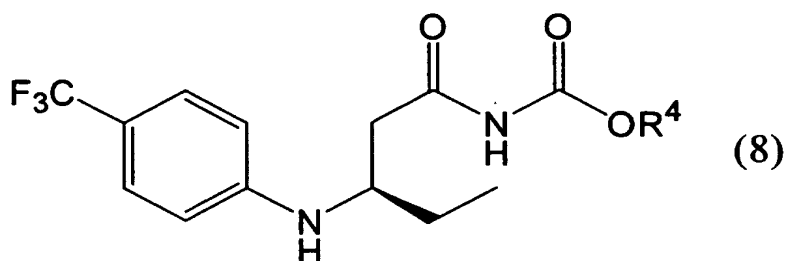
本工程において、前記式(3)で表される(R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸アミドと下記式(10)；



で表されるクロロ炭酸エステルを塩基の存在下に反応させることにより、下記式(8)；

【0140】

【化39】



【0141】

で表される(R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸アミド誘導体を製造する。ここで、 $R^4$ は炭素数1~12のアルキル基、炭素数6~12のアリール基、又は炭素数7~12のアラルキル基を表し、具体的には例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基、フェニル基、ベンジル基等が挙げられる。好ましくはメチル基、エチル基、*tert*-ブチル基、ベンジル基であり、更に好ましくはメチル基、又はベンジル基である。前記式(10)で表されるクロロ炭酸エステルの使用量としては、前記化合物(3)に対し、好ましくは1~20倍モル量であり、更に好ましくは1~5倍モル量である。

【0142】

前記塩基としては例えば、*n*-ブチルリチウム等の有機リチウム試薬；塩化*n*-ブチルマグネシウム、塩化*tert*-ブチルマグネシウム等のグリニャール試薬；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素

化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムイソプロポキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、リチウムメトキシド、リチウムエトキシド、リチウムイソプロポキシド等のアルカリ金属アルコキシド；塩化マグネシウムメトキシド、塩化マグネシウム *tert*-ブトキシド、臭化マグネシウム *tert*-ブトキシド等のハロマグネシウムアルコキシド；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩；トリエチルアミン、1, 7-ジアザビシクロ-[5, 4, 0]-ウンデクー 7-エン (DBU) 等の第3級アミン類等が挙げられる。好ましくは、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムイソプロポキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、リチウムメトキシド、リチウムエトキシド、リチウムイソプロポキシド等のアルカリ金属アルコキシド；塩化マグネシウムメトキシド、塩化マグネシウム *tert*-ブトキシド、臭化マグネシウム *tert*-ブトキシド等のハロマグネシウムアルコキシドであり、更に好ましくは、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、又はカリウム *tert*-ブトキシドである。前記塩基の使用量としては、好ましくは前記化合物 (3) に対し、1～10倍モル量であり、更に好ましくは1～3倍モル量である。

#### 【0143】

反応溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶

媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；ジメチルプロピレンウレア等のウレア系溶媒；ヘキサメチルホスホン酸トリアミド等のホスホン酸トリアミド系溶媒が挙げられる。好ましくは、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。これらは単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。2種以上を併用する場合、混合比は特に制限されない。前記反応溶媒の使用量としては、前記化合物(2)に対し、好ましくは50倍重量以下、更に好ましくは5～20倍重量である。

#### 【0144】

反応温度として好ましくは、反応時間短縮、及び収率向上の観点から-50～100℃であり、更に好ましくは-30～40℃である。

#### 【0145】

前記式(3)で表される(R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸アミド、クロロ炭酸エステル、塩基および溶媒の添加方法や添加順序に特に制限はない。

#### 【0146】

反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水、又は必要に応じて塩酸、硫酸等の酸水溶液を加えて中和し、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から減圧加熱等の操作により、反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

#### 【0147】

##### 化合物(2)から化合物(8)に至る工程

本工程において、前記式(2)で表される(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンと下記式(9)；



で表されるカルバミン酸エステルを塩基の存在下に反応させることにより、前記式(8)で表される(R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸アミド誘導体を製造する。ここで、R<sup>4</sup>は前記に同じである。

#### 【0148】

前記式(9)で表されるカルバミン酸エステルの使用量としては、前記化合物(2)に対し、好ましくは1~20倍モル量であり、更に好ましくは1~5倍モル量である。

#### 【0149】

前記塩基としては例えば、n-ブチルリチウム等の有機リチウム試薬；塩化n-ブチルマグネシウム、塩化tert-ブチルマグネシウム等のグリニャール試薬；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、リチウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムイソプロポキシド、カリウムtert-ブトキシド、リチウムメトキシド、リチウムエトキシド、リチウムイソプロポキシド等のアルカリ金属アルコキシド；塩化マグネシウムメトキシド、塩化マグネシウムtert-ブトキシド、臭化マグネシウムtert-ブトキシド等のハロマグネシウムアルコキシド；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩；トリエチルアミン、1,7-ジアザビシクロ-[5,4,0]-ウンデク-7-エン(DBU)等の第3級アミン類等が挙げられる。好ましくは、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、リチウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムイソプロポキシド、カリウムtert-ブトキシド、リチウムメトキシド、リチウムエトキシド、リチウムイソプロポキシド等のアルカリ金属アルコキシド；塩化マグネシウムメトキシド、塩化マグネシウムtert-ブトキシド、臭化マグネシウムtert-ブトキシド等のハロマグネシウムアルコキシドであり、更に好ましくは、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシ

ド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、又はカリウム *tert*-ブトキシドである。前記塩基の使用量としては、好ましくは前記化合物 (2) に対し、1~10 倍モル量であり、更に好ましくは 1~3 倍モル量である。

#### 【0150】

反応溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；ジメチルプロピレンウレア等のウレア系溶媒；ヘキサメチルホスホン酸トリアミド等のホスホン酸トリアミド系溶媒が挙げられる。好ましくは、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。これらは単独で用いてもよく、2 種以上を併用してもよい。2 種以上を併用する場合、混合比は特に制限されない。前記反応溶媒の使用量としては、前記化合物 (2) に対し、好ましくは 50 倍重量以下、更に好ましくは 5~20 倍重量である。

#### 【0151】

反応温度として好ましくは、反応時間短縮、及び収率向上の観点から -50~100℃ であり、更に好ましくは 0~50℃ である。

#### 【0152】

前記式 (2) で表される (R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノン、カルバミン酸エステル、塩基および溶媒の添加方法や添加順序に特に制限はない。

反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に塩酸、硫酸等の酸水溶液を加えて中和し、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から減圧加熱等の

操作により、反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

### 【0153】

#### 【実施例】

以下に実施例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

### 【0154】

なお、実施例中、単離収率は、シリカゲルクロマトグラフィー等の単離精製操作により得られた生成物を純度100重量%と仮定して計算した収率である。また、粗収率は、未精製の生成物を純度100重量%と仮定して計算した収率である。回収率とは、晶析前の生成物を100%として、晶析後の生成物の割合である。

### 【0155】

#### 実施例1 N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミドの製造

3-オキソペンタン酸メチル10.0g(76.8mmol)を115℃に加熱し、4-(トリフルオロメチル)アニリン12.83g(79.6mmol)を10分間かけて滴下した。同温度で25分間攪拌した後、トルエン(50mL)を加えて、更に12時間加熱攪拌を行った。反応液を0℃まで冷却することにより固体が析出し、減圧濾別することにより、N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミドを白色固体として得た(11.22g、単離収率:57%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz/ppm):  $\delta$  1.13 (3H, t), 2.64 (2H, q), 3.60 (2H, s), 7.58 (2H, d), 7.69 (2H, d), 9.52 (1H, br)

### 【0156】

## 実施例 2 (S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミドの製造

実施例 1 にて製造した N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミド 1.30 g (5.0 mmol)、((S)-BINAP) RuBr<sub>2</sub> 50.0 mg (0.057 mmol) (BINAP は 2, 2'-ビスジフェニルホスフィノ-1, 1'-ビナフチルを表す。Tetrahedron Asymmetry, 1994, 5, 675. に記載の方法により調製した。) にメタノール-水 (10/1 (容量比)) 溶液 20 mL を加えた。3 回水素置換を行い、60℃まで昇温したのち、水素圧 (3.0 kg/cm<sup>2</sup>) で 12 時間反応させた。水素を放棄後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、(S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミドを白色固体として得た (1.23 g、単離収率: 95%)。このものの光学純度を HPLC 分析 (カラム: ダイセルキラルパック AD-H、溶離液: ヘキサン/イソプロパノール = 90/10、流速: 1.0 mL/min.、カラム温度: 30℃、検出器: UV 210 nm、保持時間: (S) 体 = 12.0 分、(R) 体 = 9.3 分、) にて算出すると、84.7% ee であった。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz/ppm): δ 1.00 (3H, t)、1.5-1.7 (2H, br)、2.50 (1H, dd)、2.59 (1H, dd)、2.75 (br, 1H)、4.06 (1H, m)、7.57 (2H, d)、7.64 (2H, d)、8.21 (1H, br)

【0157】

## 実施例 3 (S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-メタンスルホニルオキシペンタン酸アミドの製造

実施例 2 にて製造した (S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミド 1.07 g (4.09 mmol)、トリエチルアミン 621 mg (6.14 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (8 mL) に、塩化メタンスルホニル 703 mg (6.14 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2 mL) を 0℃で 10 分間かけて滴下した。同温度で更に 1 時間攪拌し



た後、反応液に水 (25 mL) と酢酸エチル (30 mL) を加えて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去することにより、(S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-メタンスルホニルオキシペンタン酸アミドを黄色固体として得た (1.48 g、粗収率: 97%)。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz / ppm) :  $\delta$  1.04 (3H, t), 1.91 (2H, m), 2.73-2.87 (2H, m), 3.15 (3H, s), 5.01-5.09 (1H, m), 7.56 (2H, d), 7.66 (2H, d), 7.83 (1H, br)

#### 【0158】

##### 実施例 4 (S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)スルホニルオキシペンタン酸アミドの製造

実施例 2 にて製造した (S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミド 300 mg (1.15 mmol)、ピリジン (0.9 mL) からなる溶液に、塩化 4-メチルフェニルスルホニル 328.4 mg (1.72 mmol) を 0℃ で添加した。0℃ で 5 時間、更に室温で 5 時間攪拌した後、水 (5 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することにより、(S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)スルホニルオキシペンタン酸アミドを白色固体として得た (455.1 mg、単離収率: 49%)。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz / ppm) :  $\delta$  0.86 (3H, t), 1.75-1.82 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.72-2.83 (2H, m), 4.87-4.93 (1H, m), 7.23-7.26 (2H, m), 7.54-7.59 (4H, m), 7.74-7.78 (3H, m)

#### 【0159】

##### 実施例 5 (R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンの製造

60重量%水素化ナトリウム158.7mg (3.97mmol) をジクロロメタン (2.7mL) とジメチルホルムアミド (10.8mL) からなる混合溶液に懸濁させ、ここに実施例3にて製造した (S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-メタンスルホニルオキシペンタン酸アミド1346.2mg (3.97mmol) のジクロロメタン (2.7mL) とジメチルホルムアミド (10.8mL) からなる混合溶液を、室温で15分間かけて滴下した。更に室温で1時間攪拌を行い、水 (25mL) を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンを褐色固体として得た (996.3mg、粗収率: 87%)。このものの光学純度をHPLC分析 (カラム: ダイセルキラルパックAD-H、溶離液: ヘキサン/イソプロパノール=95/5、流速: 1.0mL/min、カラム温度: 30℃、検出器: UV210nm、保持時間: (S) 体=7.6分、(R) 体=8.8分) にて算出すると、83.0% eeであった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz/ppm):  $\delta$  0.99 (3H, t), 1.63-1.73 (1H, m), 2.11-2.21 (1H, m), 2.79 (1H, dd), 3.23 (1H, dd), 4.07-4.13 (1H, m), 7.47 (2H, d), 7.58 (2H, d)

#### 【0160】

#### 実施例6 (R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンの単離精製

実施例5にて製造した (R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体 (864mg) を得た。得られた固体をヘキサン (5.7mL) に懸濁させ、50℃に加温溶解させた後、0℃まで徐々に冷却し、同温度で1時間攪拌した。析出した結晶を減圧濾別することにより、(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンを白色結晶として得た (454.3mg、回収率: 47%)。このものの光学純度を実施例5

に記載の方法により算出すると、100%であった。

#### 【0161】

##### 実施例7 (R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンの製造

ナトリウムメトキシド31.8mg (0.589mmol) をテトラヒドロフラン (1mL) に懸濁させ、ここに実施例3にて製造した (S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-メタンスルホニルオキシペンタン酸アミド200mg (0.589mmol) のテトラヒドロフラン (1mL) 溶液を、室温で5分間かけて滴下した。更に室温で3.5時間攪拌を行い、水 (5mL) を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンを褐色固体 (141.6mg) として得た。このものの反応収率をHPLC分析 (カラム: ナカライコスモシール5C<sub>18</sub>-ARパッキドカラム 4.6×250mm、溶離液: アセトニトリル/5mMリン酸緩衝液 (pH=3) = 1/1、流速: 1.0mL/min.、カラム温度: 30℃、検出器: UV210nm) にて算出すると、60%であった。

#### 【0162】

##### 実施例8 (R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンの製造

カリウムtert-ブトキシド99.2mg (0.884mmol) をテトラヒドロフラン (1.5mL) に懸濁させ、ここに実施例3にて製造した (S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-メタンスルホニルオキシペンタン酸アミド300mg (0.884mmol) のテトラヒドロフラン (1.5mL) 溶液を、室温で5分間かけて滴下した。更に室温で5.5時間攪拌を行い、水 (5mL) を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンを褐色固体 (194.0mg) として得た。このものの反応収率

を実施例 7 に記載の方法により算出すると、81%であった。

### 【0163】

#### 実施例 9 (R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンの製造

実施例 3 にて製造した (S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-メタンスルホニルオキシペンタン酸アミド 200 mg (0.589 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、塩化 tert-ブチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (1.6 mmol/g) 368.4 mg (0.589 mmol) を、室温で 5 分間かけて滴下した。更に室温で 2 時間攪拌を行い、水 (5 mL) を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンを褐色固体 (136.4 mg) として得た。このものの反応収率を実施例 7 に記載の方法により算出すると、61%であった。

### 【0164】

#### 実施例 10 (R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンの製造

60 重量%水素化ナトリウム 26.5 mg (0.662 mmol) をテトラヒドロフラン (1.5 mL) に懸濁させ、ここに実施例 4 にて製造した (S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)スルホニルオキシペンタン酸アミド 274.9 mg (0.662 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 溶液を、室温で 5 分間かけて滴下した。更に、室温で 3.5 時間攪拌を行い、水 (5 mL) を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノンを褐色固体 (176.1 mg) として得た。このものの反応収率を実施例 7 に記載の方法により算出すると、83%であった。

### 【0165】

実施例 11 (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノンの製造

実施例 2 にて製造した (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - ヒドロキシペンタン酸アミド 200 mg (0.77 mmol)、トリフェニルホスフィン (1188 mg, 1.53 mmol)、テトラヒドロフラン (1 mL) からなる懸濁溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル 309.8 mg (1.53 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を、室温で 5 分間かけて滴下した。同温度で更に 1.5 時間攪拌を行い、減圧下に溶媒を留去することにより得られる油状物に、0℃に冷却したジエチルエーテルを加えると固体が析出した。減圧濾別により固体を除去し、濾液を減圧濃縮することにより、白色固体 (342.0 mg) を得た。このものの反応収率を実施例 7 に記載の方法により算出すると、30%であった。

【0166】

実施例 12 (R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸メチルの製造

実施例 6 にて製造した (R) - 4 - エチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - アゼチジノン 420 mg (1.73 mmol) をメタノール (7.0 mL) に溶解し、室温で 28 重量%ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 668 mg (3.46 mmol) を添加した。同温度で 1 時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去し、1 規定塩酸 (5.0 mL) を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮することにより、(R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸メチルを無色油状物として得た (459 mg、粗収率: 97%)。

このものの光学純度を HPLC 分析 (カラム: ダイセルキラルパック AD-H、溶離液: ヘキサン/イソプロパノール = 95/5、流速: 1.0 mL/min、カラム温度: 30℃、検出器: UV 210 nm、保持時間: (S) 体 = 7.0 分、(R) 体 = 5.9 分) にて算出すると、100% ee であった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz/ppm):  $\delta$  0.98 (3H, t)、

1. 63 (2H, dq)、2. 55 (2H, dd)、3. 66 (3H, s)、3. 79 (1H, m)、4. 12 (1H, brs)、6. 62 (2H, d)、7. 38 (2H, d)

【0167】

実施例 13 (R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸エチルの製造

実施例 6 にて製造した (R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノン 200mg (0.822mmol) に、30重量%塩化水素/エタノール溶液 2.0g (16.45mmol) を 5 分間かけて滴下した。滴下終了後、40℃まで加温し、14時間攪拌を行った。ここに水 (5mL) を加え、酢酸エチルで抽出を行い、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去することにより、(R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸エチルを黄色油状物として得た (193.8mg、粗収率: 82%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz/ppm):  $\delta$  0.98 (3H, t), 1.23 (3H, t), 1.55-1.71 (2H, m), 2.53 (2H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.11 (2H, q), 6.61 (2H, d), 7.38 (2H, d)

【0168】

実施例 14 (R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸アミドの製造

実施例 12 にて製造した (R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸メチル 403mg (1.47mmol) をメタノール (20mL) に溶解し、室温で 28 重量%アンモニア水溶液 (30mL) を添加した。同温度で 63 時間攪拌した後、減圧濃縮し、酢酸エチルにより抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去することにより得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することにより、(R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸アミドを白色固体として得た (183mg、単離収率: 48%)。このものの光学純度を HP

LC分析 (カラム: ダイセルキラルパックAD-H、溶離液: ヘキサン/イソプロパノール=95/5、流速: 1.0 mL/min、カラム温度: 30℃、検出器: UV210 nm、保持時間: (S) 体=23.5分、(R) 体=24.8分) にて算出すると、100% eeであった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz/ppm):  $\delta$  0.98 (3H, t)、1.65 (2H, m)、2.45 (2H, d)、3.76 (1H, m)、4.28 (1H, d)、5.58 (2H, brs)、6.64 (2H, d)、7.38 (2H, d)

### 【0169】

#### 実施例15 (S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミドの製造

ポリペプトン10g、肉エキス10g、酵母エキス5g (いずれも1L当たり) の組成からなる液体培地 (pH 7.0) 5mlを試験管に入れ、120℃で20分間蒸気殺菌を行った。これに、表1に示した微生物を無菌的に1白金耳ずつ接種して、30℃で24時間振とう培養した。培養後、培養液を遠心分離により菌体を集め、100mMリン酸緩衝液 (pH 7.0) 1mlに懸濁した。これに、実施例1にて製造したN-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソペンタン酸アミド5mg、グルコース5gを添加して、30℃で24時間攪拌した。反応後、酢酸エチル5mlを加えて抽出し、実施例2に記載の方法により、収率および生成した(S)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシペンタン酸アミドの光学純度を測定し、その結果を表1に示した。

### 【0170】

【表 1】

微生物			収率 (%)	光学純度 (% e e)
<i>Arthrobacter</i>	<i>paraffineus</i>	ATCC 21218	10	90.7
<i>Paenibacillus</i>	<i>amylolyticus</i>	IFO13625	9	95.7
<i>Bacillus</i>	<i>cereus</i>	IFO 3466	5	>99
<i>Bacillus</i>	<i>licheniformis</i>	IFO12195	8	98.6
<i>Paenibacillus</i>	<i>polymxa</i>	IFO3020	9	>99
<i>Paenibacillus</i>	<i>alvei</i>	IFO3343	11	>99
<i>Bacillus</i>	<i>subtilis</i>	IAM 1193	4	>99
<i>Brevibacterium</i>	<i>iodinum</i>	IFO 3558	3	92.9
<i>Clostridium</i>	<i>cy lindrospor um</i>	IFO 13695	31	96.7
<i>Rathayibacter</i>	<i>rathayi</i>	JCM9307	4	>99
<i>Corynebacterium</i>	<i>xerosis</i>	IFO12684	9	>99
<i>Flavobacterium</i>	<i>flavescens</i>	JCM7456	35	96.2
<i>Luteococcus</i>	<i>japonicus</i>	IFO 12422	4	98.7
<i>Cirynbacterium</i>	<i>flavescens</i>	JCM1317	5	98.5
<i>Microbacterium</i>	<i>lacticum</i>	JCM1397	6	>99
<i>Nocardia</i>	<i>glob erula</i>	IFO 13510	5	99.0
<i>Pseudomonas</i>	<i>stutzeri</i>	IFO 13596	28	97.9
<i>Pseudomonas</i>	<i>fluorescens</i>	IFO3081	7	97.4
<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	IFO 3046	2	98.1

【0171】

実施例 16 (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - ヒドロキシペンタン酸アミドの製造

グルコース 40 g、酵母エキス 3 g、リン酸水素ニアンモニウム 6.5 g、リン酸水素ニカリウム 1 g、硫酸マグネシウム 7 水和物 0.8 g、硫酸亜鉛 7 水和物 60 mg、硫酸鉄 7 水和物 90 mg、硫酸銅 5 水和物 5 mg、硫酸マンガン 4 水和物 10 mg、塩化ナトリウム 100 mg (いずれも 1 L 当たり) の組成からなる液体培地 (pH 7.0) 5 ml を試験管に入れ、120℃で 20 分間蒸気殺菌を行った。これに、表 2 に示した微生物を無菌的に 1 白金耳ずつ接種して、30℃で 24 時間振とう培養した。培養後、培養液を遠心分離により菌体を集め、100 mM リン酸緩衝液 (pH 7.0) 1 ml に懸濁した。これに、実施例 1 にて製造した N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - オキソペンタン酸アミド 5 mg、グルコース 5 g を添加して、30℃で 24 時間攪拌した。反応後、酢酸エチル 5 ml を加えて抽出し、実施例 2 に記載の方法により、収率および生成した (S) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - ヒドロ



キシペンタン酸アミドの光学純度を測定し、その結果を表2に示した。

【0172】

【表2】

微生物			収率 (%)	光学純度 (% e e)
<i>Candida</i>	<i>guilliermondii</i>	IFO 0454	21	18.6
<i>Candida</i>	<i>intermedia</i>	IFO 0761	89	96.3
<i>Candida</i>	<i>molischiana</i>	IFO 10296	44	98.5
<i>Cryptococcus</i>	<i>albidus</i>	IFO 0378	12	5.4

【0173】

実施例17 (R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-  
ペンタン酸の製造

実施例6にて製造した(R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノン2.91g(12.0mmol)をメタノール(15mL)に溶解し、水(10mL)及び水酸化カリウム(1.34g、23.9mmol)を加えた。室温で14時間攪拌し、反応終了後にメタノールを留去しトルエン(10mL)、水(5mL)を加えて分液した。有機層に水(15.2mL)と30重量%水酸化カリウム水溶液(1.02g)を加えて再度分液した。水層をあわせ、濃塩酸でpH=1.5に調整し、トルエン(20mL)で3回抽出した。有機層を濃縮して得られる残渣をトルエン(9mL)/ヘキサン(35mL)を用いて晶析することにより、(R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸を白色結晶として得た(2.38g、単離収率:76%)。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz/ppm):  $\delta$  0.90 (3H, t)、1.5-1.8 (2H, m)、2.4-2.5 (2H, m)、3.7-3.9 (1H, m)、6.65 (2H, d)、7.39 (2H, d)

【0174】

実施例18 (R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-  
ペンタン酸アミドの製造

実施例17にて製造した(R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸200mg(0.76mmol)に、塩化チオニル2.

0 g (16.8 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、テトラヒドロフラン (1.5 mL) に溶解させ、28重量%アンモニア水溶液 (3.0 g) を加えた。30分室温で攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、濃縮して得られた残渣を酢酸エチル (1.0 mL) /ヘキサン (4.0 mL) から晶析することにより、(R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸アミドを白色結晶として得た (141 mg、単離収率: 71%)。このものの光学純度を実施例14に記載の方法により算出すると、99% ee 以上であった。

### 【0175】

#### 実施例19 (R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタノイル}-カルバミン酸メチルの製造

実施例6にて製造した (R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アゼチジノン 866 mg (3.57 mmol) とカルバミン酸メチル 402 mg (5.4 mmol) を THF (15 mL) に溶解し、tert-ブトキシリチウム/テトラヒドロフラン溶液 (1 mol/L、5.4 mL、5.4 mmol) を室温で加えた。そのままの温度で2時間攪拌し、水 (5.0 mL) を加え、トルエン (10 mL) で2回抽出した。有機層を水洗後、濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することにより、(R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタノイル}-カルバミン酸メチルを白色固体として得た (897 mg、単離収率: 79%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz / ppm):  $\delta$  0.98 (3H, t)、1.5-1.8 (2H, m)、2.9-3.2 (2H, m)、3.77 (3H, s)、3.8-3.9 (1H, m)、4.2-4.3 (1H, br)、6.60 (2H, d)、7.37 (2H, d)、7.9-8.1 (1H, br)

### 【0176】

#### 実施例20 (R)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタノイル}-カルバミン酸ベンジルの製造

実施例6にて製造した (R)-4-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)

フェニル] - 2 - アゼチジノン 80.0 mg (0.33 mmol) とカルバミン酸ベンジル 74.8 mg (0.50 mmol) をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、tert-ブトキシリチウム/テトラヒドロフラン溶液 (1 mol/L、0.50 mL、0.50 mmol) を室温に加えた。そのままの温度で 1.5 時間攪拌し、水 (5.0 mL) を加え酢酸エチル (5 mL) で 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することにより、(R) - {3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタノイル} カルバミン酸ベンジルを白色固体として得た (112 mg、単離収率: 86%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz / ppm) :  $\delta$  0.98 (3H, t)、1.5 - 1.8 (2H, m)、2.9 - 3.2 (2H, m)、3.8 - 3.9 (1H, m)、4.2 - 4.3 (1H, br)、5.17 (2H, s)、6.60 (2H, d)、7.3 - 7.4 (7H, m)、7.5 - 7.6 (1H, br)

【0177】

実施例 21 (R) - {3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタノイル} カルバミン酸メチルの製造

実施例 14 にて製造した (R) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタン酸アミド 520 mg (2.0 mmol)、クロロ炭酸メチル 283.5 mg (3.0 mmol)、テトラヒドロフラン (3 mL) からなる溶液を  $-10^\circ\text{C}$  に冷却し、tert-ブトキシリチウム/テトラヒドロフラン溶液 (1 mol/L、6.0 mL、6.0 mmol) を 15 分で滴下した。同温度で更に 1 時間攪拌後、水 5 mL を加えた。酢酸エチル 20 mL で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、褐色油状物 720.6 mg を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、(R) - {3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ] - ペンタノイル} カルバミン酸メチルを白色固体として得た (586 mg、単離収率: 92%)。

【0178】

【発明の効果】

本発明によれば、医薬中間体、特にコレステリルエステル運搬タンパク質（CETP）阻害剤として有用な（R）-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-ペンタン酸アミド誘導体を、入手容易な出発原料から、簡便且つ安価に製造、提供することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬中間体、特にコレステリルエステル運搬タンパク質 (CETP) 阻害剤として有用な (R) - 3 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ ] - ペンタン酸アミド誘導体を、入手容易な出発原料から簡便に製造できる方法を提供する。

【解決手段】 入手容易な原料から (S) - N - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 3 - ヒドロキシペンタン酸アミドを製造し、(R) - 4 - エチル - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - アゼチジノンを経由して、(R) - 3 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ ] - ペンタン酸アミドを製造する。更に (R) - 4 - エチル - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - アゼチジノンとカルバミン酸エステルの反応により、(R) - 3 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ ] - ペンタン酸アミド誘導体を製造する。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 0 9 8 4 5 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 0 9 4 1 ]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 2 7 日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市北区中之島 3 丁目 2 番 4 号
氏 名	鐘淵化学工業株式会社